

**Ein Beitrag zur Diagnose der Encephalitozoonose
(Nosematose) beim Kaninchen;
Vergleich zwischen direkten und
indirekten Nachweismethoden**

**Elvira Neuwirt
1988**

Disbui. München
1988



Aus der Medizinischen Tierklinik der Universität München
Lehrstuhl für innere Krankheiten des Pferdes und der
kleinen Haustiere sowie für Gerichtliche Tiermedizin

Vorstand: Prof. Dr. Wilfried Kraft

Arbeit angefertigt unter der Leitung
von Prof. Dr. Helmut Kraft

Ein Beitrag zur Diagnose der Encephalitozoonose
(Nosematose) beim Kaninchen;
Vergleich zwischen direkten und
indirekten Nachweismethoden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von Elvira Neuwirt aus Belij Jar (UdSSR)

München 1988

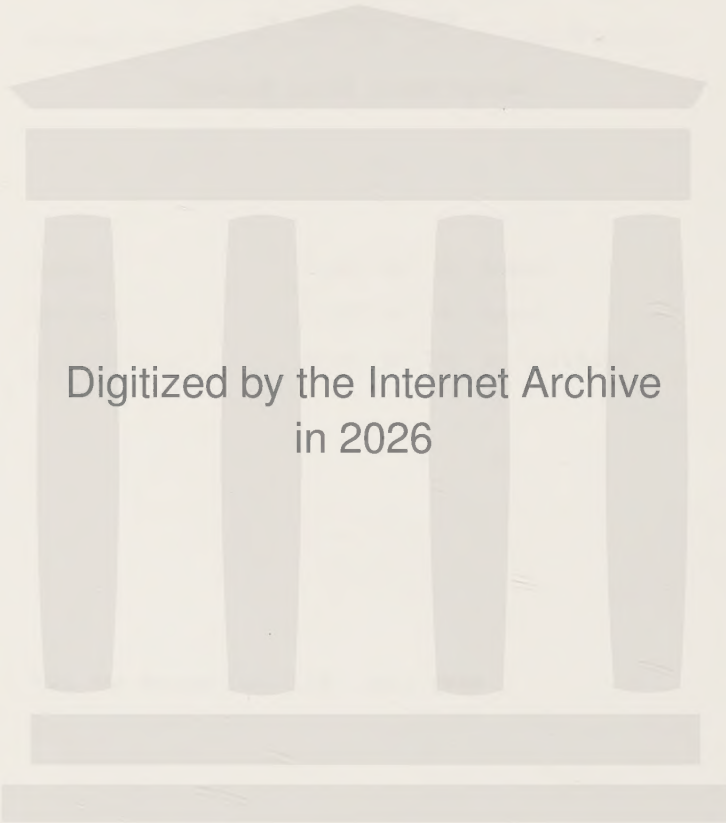
Gedruckt mit Genehmigung der
Tierärztlichen Fakultät der Universität München

Dekan:	Prof. Dr. M. Rüsse
Referent:	Prof. Dr. H. Kraft
Korreferent:	Prof. Dr. M. J. Forstner

Tag der Promotion: 29. Juli 1988

Zum Gedenken an

meinen Vater Artur Neuwirt



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554823_0018

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	2
2.	Literaturübersicht	4
2.1	Krankheitserreger und Krankheitsbild	4
2.1.1	Taxonomie von <i>Encephalitozoon cuniculi</i>	4
2.1.2	Morphologie und Entwicklung	5
2.1.3	Wirtsspektrum des Parasiten	7
2.1.4	Übertragung und Verbreitung	9
2.1.5	Organotropismus und Pathogenese	12
2.1.6	Krankheitsverlauf beim Kaninchen	16
2.1.7	Klinische Symptome bei anderen Tierarten	17
2.2	Diagnose	19
2.2.1	Direkte Nachweismethoden	19
2.2.2	Indirekte Nachweismethoden	23
2.2.3	Differentialdiagnose	27
3.	Eigene Untersuchungen	33
3.1	Material	34
3.2	Methodik	36
3.2.1	Nachweis von <i>E. cuniculi</i> -Antikörpern mit Hilfe des indirekten Immunofluoreszenztests (IFAT)	36
3.2.2	Nachweis von <i>E. cuniculi</i> -Antikörpern mit Hilfe des Intrakutan- oder Hauttests	41
3.2.3	Histologischer <i>E. cuniculi</i> -Nachweis	42
3.3	Ergebnisse	44
4.	Diskussion	77
4.1	Betrachtungen zum Krankheitsbild	77
4.2	Klinische Aspekte	80
4.3	Pathologisch-anatomische und ggf. histologische Untersuchungen	84
4.4	Intrakutan- oder Hauttest	84
4.5	Betrachtungen zum Parasitennachweis im Urin	85
4.6	Serologie	
4.7	Differentialdiagnostische Aspekte	86
5.	Zusammenfassung	94
	Summary	97
6.	Literaturverzeichnis	100

1 EINLEITUNG

Die zunehmende Verbreitung des Kaninchens als Heimtier macht sich auch in der täglichen Praxis bemerkbar.

Im Unterschied zu Kaninchenkolonien, deren Tiere Zucht-, Schlacht- oder Versuchszwecken dienen und jederzeit routinemäßig untersucht werden können, hat ein praktischer Tierarzt stets die Diagnose an einem Einzeltier mit oft unklarer Symptomatik *intra vitam* zu stellen. Zuverlässige direkte und indirekte Nachweismethoden sind daher für den Praktiker sehr wichtig.

Die Encephalitozoonose (Nosematose) des Kaninchens wird durch einen zu den Mikrosporidien gehörenden intrazellulär lebenden Parasiten Encephalitozoon cuniculi (*E. cuniculi*) verursacht. Literaturangaben aus jüngerer Zeit über einen relativ hohen Verseuchungsgrad in Kaninchenzuchten mit diesem Einzeller haben sowohl von Seiten der Wissenschaft als auch der praktischen Tierärzte das Interesse an der Encephalitozoonose geweckt. Da diese Krankheit aber in den meisten Fällen latent verläuft, entzieht sie sich oft einer klinischen Diagnose durch den praktischen Tierarzt. Andererseits sind klinische Fälle differenzialdiagnostisch schwer abzugrenzen. Neben der klinischen Diagnose sollen indirekte Nachweismethoden ein wertvolles Hilfsmittel für die Diagnose einer Encephalitozoonose sein. Unter Umständen kann man die Parasiten im Urin direkt nachweisen. Gegebenenfalls lassen sich die Ergebnisse intravitaler Untersuchung durch den histologischen Befund bestätigen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Brauchbarkeit indirekter Nachweismethoden im Vergleich zur direkten Diagnostik an natürlich infizierten Kaninchen unterschiedlicher Herkunft festzustellen. Als Untersuchungsmethoden für den indirekten Parasitennachweis werden der indirekte Immunofluoreszenztest sowie der Intrakutan- oder Hauttest eingesetzt.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1. Krankheitserreger und Krankheitsbild

2.1.1. Taxonomie von *Encephalitozoon cuniculi*

1922 entdeckten WRIGHT u. GRAIGHEAD in einem Kaninchen-
gehirn ein spontane Paralyse verursachendes Protozoon.

LEVADITI u. Mitarb. (1923) identifizierten diesen Mikroorganis-
mus als Encephalitis-Erreger bei Kaninchen und benannten ihn

Encephalitozoon cuniculi (E. cuniculi).

Im Hinblick auf die Klassifikation des Parasiten herr-
schte jahrzehntelang ein beträchtliches Maß an Verwirrung, bis
er schließlich in die Ordnung Mikrosporidien eingereiht und da-
bei in Nosema cuniculi umbenannt wurde (LAINSON u. Mitarb.; 1964;
WEISER, 1964). Einige Jahre später wurden zwischen den Mikro-
sporidien, welche Säugetiere infizieren und denjenigen, welche
niedrigere Tierarten befallen, ultrastrukturelle Unterschiede
festgestellt (CALI, 1970; SPRAGUE u. VERNICK, 1971); deshalb
wurde vorgeschlagen, die in Frage kommenden Mikroorganismen in
zwei verschiedenen Gattungen, nämlich Nosema (Nosematidae) und
Encephalitozoon (Glugeidae) zu klassifizieren. Es stellte sich
aber auch sehr bald heraus, daß Parasitenstämme, die aus ver-
schiedenen Säugetierarten angezüchtet wurden, weder immunologisch
(CHALUPSKÝ u. Mitarb., 1972) noch morphologisch (MONTREY u.
Mitarb., 1973) unterschieden werden können, sodaß die für den
Erreger ursprüngliche Bezeichnung Encephalitozoon cuniculi
wieder eingeführt wurde (BARKER, 1974; PAKES u. Mitarb., 1975;
SHADDUCK u. Mitarb., 1978). Seit 1977 erhielt E. cuniculi seine
endgültige taxonomische Position in der Ordnung Mikrosporidia,
Familie Glugeidae, Gattung Encephalitozoon.

2.1.2. Morphologie und Entwicklung

Die Mikrosporidien der Familie Glugeidae haben ovale Sporen, deren Sporogonie im Zytoplasma von Endothelzellen und Makrophagen vor sich geht. Für die Gattung Encephalitozoon ist ein disporoblastischer Sporont charakteristisch, der durch Zweiteilung einer vegetativen Zelle (Schizont) entsteht (CANNING, 1977). Der Parasit vermehrt sich innerhalb einer parasitophoren Vakuole, die vom Zytoplasma der Wirtszelle durch eine Plasmamembran abgetrennt ist (SPRAGUE und VERNICK, 1971). In späteren Infektionsstadien kann man große Anhäufungen von Sporen ("Pseudozysten") im Wirtsgewebe, insbesondere im Gehirn und den Tubuluszellen der Nieren, finden.

Für Mikrosporidien ist eine ausschließlich intrazelluläre Differenzierung und Vermehrung charakteristisch. In allen Stadien seines Lebenszyklus besitzt der Parasit nur einen Kern, während die zur Gattung Nosema gehörenden Parasiten zwei Kerne haben (Diplokarionstruktur) (CALI, 1970). Reife ausgeschiedene resistente E. cuniculi - Sporen sind ovoid, stumpf und haben abgerundete Pole. Eine Spore ist etwa $1,5 \mu\text{m} \times 2,5 \mu\text{m}$ groß und von einer dicken Membran umgeben; neben anderen Organellen verfügt sie über einen Polfaden, ein spiralförmig gewickeltes Röhrchen, dessen Länge etwas 20 - 25 μm beträgt, den Polaroblast (laminierte Struktur) und Sporoplasma (BARKER, 1974). Wird die Spore eines Mikrosporidiums stimuliert, so kommt es - wahrscheinlich wegen einer plötzlichen Änderung des osmotischen Druckes im Polaroblast - zum Herausstoßen des Polfadens. Bei diesem explosionsartigen Vorgang durchbricht die freiliegende Spitze des Röhrchens die Membran der Wirtszelle; das Sporoplasma der infizierenden Spore ergießt sich durch das Röhrchen ins Zytoplasma der Wirtszelle (WEIDNER u. TRAGER, 1973; WEIDNER, 1975).

Der Lebenszyklus von E. cuniculi (BARKER, 1974) wird von verschiedenen Autoren beschrieben. Sie berichten, daß er bei Mäusen zwischen 72 Stunden (BISMANS, 1970) und 5 Tagen bzw. 8 bis 9 Tage in einer Kükenfibroblastgewebekultur (KALYAKIN u. AKINSHINA, 1970) dauern kann. Es ist möglich, Sporen von E. cuniculi bei + 4 °C über längere Zeit in 50 % Glycerin oder Tyrodelösung aufzubewahren, auch das Einfrieren bei - 76 °C überstehen die Erreger (FRANK, 1976).

2.1.3. Wirtsspektrum des Parasiten

E. cuniculi hat ein breites Wirtsspektrum und scheint imstande zu sein, alle Säugetier- und außerdem einige niedrigere Wirbeltierarten zu infizieren, sowie kurzzeitig in oder an Arthropoden als Vektor zu überleben (WILSON, 1979).

E. cuniculi kann nicht nur von einem Tier zum anderen innerhalb einer Kolonie, sondern auch von wilden Nagetieren (TAZAKI, 1956) und Kaninchen (WILSON, 1979) direkt oder durch einen Vektor (Vögel bzw. Arthropoden) auf den Haustierbestand übertragen werden.

Unter den zahlreichen Literaturangaben über das Vorkommen des Parasiten beim Kaninchen seien nur folgende erwähnt: LEVADITI u. Mitarb., 1924; ROBINSON, 1954; KOLLER, 1969; FLATT und JAKSON, 1971.

E. cuniculi wurde bei folgenden Säugetierarten gefunden:

Wildkaninchen (JUNGHER, 1955; WILSON, 1979; COX und ROSS, 1980
COX u. Mitarb., 1981),

Meerschweinchen (ŠEBEK, 1969; CHALUPSKÝ u. Mitarb., 1979;
MOFFAT u. SCHIEFER, 1973; PERRIN, 1943a; RUGE, 1951),
Ratte (PERRIN, 1943a; LAINSON u. Mitarb., 1964; PETRI,
1969; SHADDUCK u. PAKES, 1971; HULDT u. WALLER,
1974; CHALUPSKY u. Mitarb., 1979),

Maus (COWDRY u. NICHOLSON, 1924; LEVADITI u. Mitarb.,
1924; PERRIN, 1943a; INNES u. Mitarb., 1962;
HULDT u. WALLER, 1974; SOMVANSHI u. Mitarb., 1977),

Hamster (LAINSON u. Mitarb., 1964; MEISER u. Mitarb., 1971;
SHADDUCK u. PAKES, 1971; CHALUPSKÝ u. Mitarb., 1979),

- Hund (PLOWRIGHT u. YEOMAN, 1952; BASSON u. McCULLY .
1966; SHADDUCK u. Mitarb., 1978),
- Katze (SCHUSTER, 1925; van RENSBURG u. du PLESSIS,
1971),
- Ziege (KHANNA u. IYER, 1971),
- Blaufuchs (NORDSTOGA, 1972; NORDSTOGA u. Mitarb., 1974, 1978;
NORDSTOGA u. WESBY, 1976; MOHN u. Mitarb., 1974;
MOHN, 1983)
- Suricata suricata, Nebelparder,
andere Karnivoren (VÁVRA u. Mitarb., 1971; BLAŽEK u. Mitarb., 1972)
und Primates (BROWN u. Mitarb., 1973).

Außerdem gibt es in der Literatur zahlreiche Beschreibungen über eine Infektion des Menschen mit dem Erreger samt entsprechenden diagnostischen Hinweisen (MATSUBAYSHI u. Mitarb., 1959; VITING, 1969; MARCUS u. Mitarb., 1973; MARGILET u. Mitarb., 1973; CONNER u. Mitarb., 1974; SINGH u. Mitarb., 1982; BERGQUIST u. Mitarb., 1984, HOLLISTER u. CANNING, 1987).

BYWATER (1979) kommt dagegen in seinen Ausführungen, in denen er fremde und eigene Erfahrungen diskutiert, zu dem Schluß, daß dieser Einzeller nicht als pathogen für den Menschen anzusehen ist. Bis jetzt sind allerdings Zweifel an einer möglichen Infektionsgefahr für den Menschen mit E. cuniculi nicht völlig ausgeräumt worden (KUNSTYR u. Mitarb., 1986a). Aus Arbeiten von BERGQUIST u. Mitarb., (1984) geht hervor, daß die meisten Fälle einer klinisch apparenten Encephalitozoonose des Menschen bei Patienten mit Immunsuppression diagnostiziert wurden; bei Menschen mit intaktem Immunsystem scheint jedoch keine Infektion anzugehen.

2.1.4. Übertragung und Verbreitung

Der erste Versuch, einen oralen Übertragungsweg des Parasiten nachzuweisen, wurde bereits 1923 von LEVADITI u. Mitarb. unternommen. Sie fanden E. cuniculi - Sporen im Urin infizierter Kaninchen und verwendeten diesen Urin als Material für eine erfolgreiche künstliche Infizierung anderer Kaninchen über eine Magensonde. Seitdem betrachtet die überwiegende Mehrheit der Autoren den oralen Übertragungsweg als den bedeutendsten. Es gilt als sehr wahrscheinlich, daß Lagomorpher - wie z.B. Kaninchen einer Kolonie-hauptsächlich durch Aufnahme mit Futter infiziert werden, das bereits mit E. cuniculi - Sporen verseucht ist. Als Kontaminationsquelle wird der Urin von Tieren mit akuten Nierenläsionen angenommen, der sowohl von anderen Kaninchen derselben Kolonie als auch von wilden Nagetieren stammen kann (COX u. Mitarb., 1979).

Als möglicher Übertragungsweg wird auch Kannibalismus erwähnt, der bei Mäusen in Versuchstierhaltungen oder geschwächten freilebenden Tieren gar nicht so selten vorkommt. Diese Mäuse neigen dazu, das Gehirn zuerst zu verzehren (BARKER, 1974). Wird jedoch ein Infektionsträger verzehrt, so kann sein Gehirn- und sonstiges Gewebe zu einer Infektionsquelle werden. Dementsprechend werden die meisten Fälle von Encephalitozoonose bei Karnivoren, wie z. B. bei Blaufüchsen (MOHN, 1983), auf das Verzehren E. cuniculi - infizierter Nagetiere zurückgeführt.

Bei Mäusen wurde experimentell ein intranasal- pulmonärer Infektionsweg erreicht (PERRIN, 1943a; TOMITA, 1960; NELSON, 1967). Dieser Weg ist auch in vivo durch Tröpfcheninfektion oder infektiösen Urin möglich (CANNING, 1965).

Erfolgreiche Versuche, neugeborene Mäuse intradermal zu infizieren (TOMITA, 1960), beweisen, daß dieser Übertragungsweg ebenfalls zu berücksichtigen ist; auch bei Kaninchen wurde eine Bewegungsparalyse nach intradermaler E. cuniculi - Infektion beobachtet (MALHERBE u. HUNDAY, 1958).

Mehrere Autoren vermuten (ROBINSON, 1954; YOST, 1958; INNES u. SAUNDERS, 1962), daß E. cuniculi durch den Deckakt übertragen werden kann.

Seit den Untersuchungen von LEVADITI u. Mitarb. (1923) bereitet die experimentelle Übertragung des Parasiten bei Kaninchen, Mäusen und Ratten auf intracerebralem, peritonealem und intravenösem Wege keine besonderen Probleme mehr.

Obwohl allgemein angenommen wird, daß die Infektion sich gewöhnlich auf dem oralen Wege verbreitet, sind einige Autoren (PERRIN, 1943a; WEISER, 1965; INNES, 1970; BROWN u. Mitarb., 1973; COX u. GALLICHIO, 1977) der Meinung, daß eine transplazentare Übertragung von E. cuniculi ebenfalls möglich ist.

Bei oral oder intrauterin infizierten Blaufüchsen wurde die Möglichkeit einer transplazentaren Übertragung grundsätzlich nachgewiesen (NORDSTOGA u. Mitarb., 1978; MOHN, 1983).

Ganz anders sind die Resultate von Experimenten bei Nagetieren. Der Bericht von HUNT u. Mitarb. (1972) über die transplazentare Übertragung in einem einzigen Wurf bei Kaninchen wurde von OWEN u. GANNON (1980) widerlegt. In der letzten Zeit wurde eindeutig gezeigt, daß dieser Übertragungsweg bei Kaninchen keine große Rolle spielt (SCHARMANN u. Mitarb., 1986) bzw. als kaum wahrscheinlich einzuschätzen ist (WILSON, 1986). In der gleichen Arbeit (WILSON, 1986) wurde die Hypothese einer transplazentaren Übertragung bei Versuchsmäusen ebenfalls widerlegt; dieses steht im Einklang mit den Ergebnissen der eingehenden Untersuchungen von NELSON (1967) und BARKER (1974).

Was die Beteiligung von Arthropoden als Vektoren an der Übertragung des Parasiten von einem Säugetier zum anderen betrifft, so bleibt es bis heute bei einigen nicht abgeschlossenen Experimenten (LAINSON, 1977, zitiert von WILSON, 1979); diese Frage harrt noch immer einer exakten Untersuchung.

Nach Angaben aus jüngerer Zeit (WILSON, 1979) ist die Verbreitung von E. cuniculi an keine bestimmte geographische Zone gebunden. Es dürfte überall dort vorkommen, wo entsprechende Wirte zur Verfügung stehen (FRIEDHOFF 1981). Krankheitsfälle wurden nicht nur in Europa, sondern auch in Kanada (BISMARIS, 1970), Australien (COX u. Mitarb., 1980), Südafrika (BASSON u. McCULLY, 1966; van RENSBURG u. du PLESSIS, 1971) und Indien (KHANNA u. IYER, 1971) beobachtet.

2.1.5. Organtropismus und Pathogenese

In der Literatur wird die orale Übertragung als wichtigster Infektionsweg angenommen; die Pathogenese scheint übrigens bei allen denkbaren Infektionswegen grundsätzlich dieselbe zu sein (COX u. Mitarb., 1979). Diese Autoren sind der Meinung, daß E. cuniculi - Sporen nach oraler Infektion intakt den Magen passieren. Aus dem Darmtrakt gelangen sie wohl mit Hilfe von Phagozyten in den Kreislauf. Unmittelbar nach dem Eindringen von E. cuniculi -Sporen und infizierten Monozyten in den Kreislauf gelangt das infektiöse Material in Organe mit starker Durchblutung wie Lunge, Nieren und Leber (COX u. Mitarb., 1979). BROWN u. Mitarb. (1973), CAMPBELL (1972) meinen auch, daß der erste Vermehrungszyklus (Schizogonie) des Parasiten in Phagozyten vor sich geht, obwohl kein endgültiger Nachweis dafür vorliegt.

Die erste meßbare Reaktion nach einer Infektion durch E. cuniculi besteht im Auftreten von Serumantikörpern (SCHARMANN u. Mitarb., 1986). Sie erscheinen im Blut experimentell infizierter Kaninchen - je nach Infektionsweg - 7 bis 21 Tage post infektionem (p. i.) (WALLER u. Mitarb., 1978), bzw. 10 bis 17 Tage p. i. (COX u. Mitarb., 1979). Bei natürlich infizierten Kaninchen läßt sich der Zeitpunkt der Ansteckung zwar nicht genau bestimmen, SCHARMANN u. Mitarb. (1986) sind jedoch der Meinung, daß der Abstand zwischen Erstinfektion und Auftreten von Serumantikörpern auch unter diesen Umständen etwa 1 bis 2 Wochen beträgt.

Die Schädigung in den Nieren scheint sich etwas später einzustellen (WILSON, 1979). Die am meisten betroffenen Nierenteile sind die Tubulusepithelzellen des Nierenmarks, hauptsächlich die Sammel tubulae (GOODMAN u. GARNER, 1972). Fibröses Gewebe verursacht kortikale Depressionen an der Nierenrinde, die post mortem als weiße Flecken zu erkennen sind (FLATT u. JACKSON, 1970). Die Nieren infizierter Kaninchen sind zumeist hypertrophiert, was bei COX u. Mitarb. (1972) als Symptom "einer Nierenentzündung mittleren Grades" gilt. Die Entzündungsläsionen werden als Herde einer granulomatösen Nephritis interpretiert. Die Granulome sind gewöhnlich kugelförmig, sie erscheinen jedoch manchmal als längliche (lineare) Striche entlang der Nierentubuli (FLATT u. JACKSON, 1970). Unter diesen Umständen vermehren sich die Parasiten im Tubulusepithel, gelangen dann durch die Tubuli in die Harnwege und werden schließlich im Urin ausgeschieden (COX u. PAE, 1975).

Der angenommene Infektionsverlauf nach COX u. Mitarb. (1979) läßt einen Zeitabstand zwischen Serumantikörperbildung und E. cuniculi - Sporenausscheidung im Urin erwarten. Diese Autoren beobachteten E. cuniculi-Sporen im Urin experimentell infizierter Kaninchen zum erstenmal am 31. Tag p. i., d. h. 2 bis 3 Wochen nach Auftreten von E. cuniculi-Antikörpern im Blut. 7 Tage später (am 38. Tag p. i.) traten große Mengen E. cuniculi-Sporen im Urin auf. Bis zum 63. Tag p. i. wurden E. cuniculi-Sporen ununterbrochen ausgeschieden. In diesem Zeitraum schwankte die Menge der ausgeschiedenen Sporen zwischen einigen wenigen (1 bis 6) und mehreren Hundert (10^3 bis 10^4) pro ml. Ab dem 63. Tag p. i. wurden E. cuniculi-Sporen nur noch sporadisch, bzw. in kleineren Mengen ausgeschieden. Ab dem 98. Tag p. i. hörte die Sporenausscheidung im Urin vollständig auf.

Der Zeitraum der Sporenausscheidung läßt vermuten, daß die akute Infektion in den Nieren durch kombinierte Einwirkung humoraler und zellulärer Immunfaktoren etwa nach 40 bis 70 Tagen abklingt (COX u. Mitarb., 1979).

In den Nieren natürlich infizierter Kaninchen erschienen E. cuniculi-Sporen 2 Wochen und Läsionen 5 Wochen nach Auftreten von E. cuniculi-Antikörpern im Blut (COX u. GALLICHIO, 1978).

SCHARMANN u. Mitarb. (1986) untersuchten den Tierbestand einer Kaninchenkolonie unter natürlichen Bedingungen und konnten E. cuniculi-Sporen im Urin frühestens 2 Wochen nach erstmaligem Antikörpernachweis, d. h. 3 bis 4 Wochen p. i. finden.

Neben den Nieren hat E. cuniculi das Gehirn und die Hirnhäute als Zielorgan (KUNSTÝŘ u. Mitarb., 1986a). Bei natürlich infizierten Kaninchen erscheinen E. cuniculi-Sporen im Gehirn frühestens 8 Wochen nach Auftreten von Serumantikörpern (COX u. GALLICHIO, 1978); bei experimenteller Infektion gelangen die Sporen etwa 10 Wochen p. i. ins Gehirn (COX u. Mitarb., 1979). Die Parasiten verursachen Gehirnläsionen in der Form granulomatöser Herde mit nekrotischen Zentren (INNES u. SAUNDERS, 1962); diese entzündlichen Veränderungen werden als Meningoencephalitis lymphozytaria diagnostiziert. Die entzündlichen Veränderungen, perivaskuläre Zellinfiltrate und Granulome sind hauptsächlich im Großhirn nachweisbar. Lymphozytäre, entzündliche Veränderungen befinden sich ebenfalls im Stammhirn, aber auch im Klein- und Zwischenhirn, sowie im Rückenmark (SCHARMANN u. Mitarb., 1986).

In späteren Infektionsstadien sind große Anhäufungen von E. cuniculi-Sporen (weiße "Pseudozysten" etwa 2 µm im Durchmesser) an der Gehirnoberfläche infizierter Kaninchen, sowie in den Tubuluszellen der Nieren zu sehen (WILSON, 1979).

Nach KUNSTÝŘ u. Mitarb. (1986b) scheinen eine Antikörperreaktion und das Vorhandensein von Pseudozysten im Gehirn infizierter Kaninchen zwei voneinander unabhängige Faktoren zu sein. Es können sowohl Pseudozysten im Gehirn ohne nachweisbare Antikörperreaktion als auch ein beträchtliches Antikörper-Niveau ohne nachweisbare Pseudozysten im Gehirn vorkommen.

Beim Kaninchen werden außerdem herdförmige, lymphozytäre, entzündliche Reaktionen in den Lebern, meist in der Umgebung der Glisson'schen Dreiecke, in den Lungen und vereinzelt in der Herzmuskulatur beschrieben (SCHARMANN u. Mitarb., 1986). Diese Autoren sind der Meinung, daß derartige Veränderungen als allgemeine Immunreaktion zu bewerten sind. COX u. Mitarb. (1979) vertreten dagegen die Ansicht, daß die Parasiten in Lunge und Leber ähnlich wie diejenigen in den Nieren eliminiert werden.

Ähnlich wie bei Kaninchen ruft die chronische Encephalitozoonose auch bei Versuchsmäusen kaum klinische Symptome hervor. Bei dieser Tierart werden auch andere Organe als beim Kaninchen durch den Parasiten geschädigt (WILSON, 1979). Anhäufungen von E. cuniculi-Sporen kommen in Milz, Niere (PERRIN, 1943a), Leber (JORDAN u. MIRICK, 1955), Pankreas, Samenblasen, Lunge und Gehirn vor (WILSON, 1979). Granulome sind bei Mäusen viel seltener als bei Kaninchen. Infizierte Mäuse weisen oft gelbbraune Flecken an der Leberoberfläche auf (HULDT u. WALLER, 1974), während ihr Thymus gewöhnlich klein bleibt (WILSON, 1979).

2.1.6. Krankheitsverlauf beim Kaninchen

Die E. cuniculi-Infektion ist in Kaninchenzuchten weit verbreitet (ISENBÜGEL u. FRANK, 1985) und viele Tiere überstehen die Infektion ohne sichtbare Krankheitsmerkmale und ohne offensichtliche Krankheitsfolgen (LÖLIGER, 1985). Latent infizierte Kaninchen zeigen meistens keine typischen klinischen Symptome (ISENBÜGEL u. FRANK, 1985).

Bei Ansiedlung der Parasiten im Gehirn oder Rückenmark kann es - ähnlich wie bei chronischer Toxoplasmose - zu Störungen des Allgemeinbefindens, sowie fallweise zu akuten ZNS-Störungen (einschließlich Opisthotonus, Torticollis, Hyperästhesie und Lähmung) kommen (COX u. Mitarb., 1972; LÖLIGER, 1985); In diesen Fällen ist eine hohe Mortalität zu beobachten (PETRI, 1969). Häufig kann bei diesen erkrankten Tieren eine Rotation um die Längsachse des Körpers durch bloßes Anfassen ausgelöst werden (KUNSTÝŘ u. Mitarb., 1986a). Gelegentlich können auch Zittern, Fieber, Polydipsie und Aszites mit plötzlichen Todesfällen gefunden werden (ISENBÜGEL u. FRANK, 1985). Nach akuten Infektionen treten Haarkleidveränderung und Wachstumshemmung auf; eine "milde eitrige Parametritis" wurde bei einigen weiblichen Tieren beobachtet (YOST, 1958).

Die von ROMMEL (1981) geäußerte Vermutung, daß Encephalitozoonose nur in den Versuchstierhaltungen Probleme bereitet, wurde durch die Tatsache widerlegt, daß alle von KUNSTÝŘ u. NAUMANN (1985) untersuchten, als Heimtiere gehaltenen Zwergkaninchen mit Torticollis E. cuniculi infiziert waren. Es ist wahrscheinlich, daß Zwergkaninchen mehr zu dieser Erkrankung neigen als Kaninchen mit Normalwuchs (KUNSTÝŘ u. Mitarb., 1986a).

2.1.7. Klinische Symptome bei anderen Tierarten

Bei Karnivoren verläuft die Encephalitozoonose fast nie latent, sondern die meisten Fälle sind akut mit letalem Ausgang (BLAZĚK u. Mitarb., 1972; NORDSTOGA u. Mitarb., 1974; FRIEDHOFF, 1981; MOHN, 1983). Es wird berichtet, daß in einem Zoologischen Garten plötzlich bei drei Karnivorenarten (Surikaten, Blaufüchsen und Nebelpardern) unkoordinierte Bewegungen und beschleunigte Atmung auftraten; nach einem 2 bis 3 tägigen Paralysestadium endete die Krankheit tödlich; histologisch wurde in allen Fällen E. cuniculi nachgewiesen (BLAZĚK u. Mitarb., 1972).

Bei Hauskarnivoren wurde E. cuniculi bisher mit Sicherheit nur beim Hund festgestellt (PLOWRIGHT u. YEOMAN, 1952; BASSON u. McCULLY , 1966). Bei dieser Tierart rühren die wichtigsten Symptome der Encephalitozoonose zumeist von einer Schädigung des ZNS her und reichen von Apathie, Schwäche, Inkoordination, Blindheit bis zu Konvulsionen und Symptomen, wie sie bei der Tollwut beobachtet werden (FRIEDHOFF, 1981).

Ein besonderes Problem stellt die Encephalitozoonose beim domestizierten Blaufuchs (*Alopex lagopus*) dar. 1972 kam es zu einem seuchenartigen Ausbruch in mehreren Regionen Norwegens, wobei in 20 Zuchtfarmen in einer Saison mehr als 1 500 Jungtiere starben (NORDSTOGA u. Mitarb., 1974). Als Hauptsymptome der Erkrankung wurden bei den Jungtieren verschiedenartige, durch Gehirnläsionen hervorgerufene nervöse Störungen festgestellt. Die häufigste Todesursache scheint akute Gehirnblutung zu sein, die insbesondere bei Jungtieren unter 2 Monaten auftrat. Die Tiere starben durch Arterienschädigung (MOHN, 1983). Bei Blaufüchsen mit weniger akutem Verlauf entwickelte sich eine

ausgeprägte interstitielle Nephritis (NORDSTOGA u. WESBYE 1976; MOHN, 1983), die zur Urämie führte.

Läsionen, die einer Polyarteritis nodosa entsprachen, fanden sich stets in den mittleren und kleineren Arterien der viszerale Organe (NORDSTOGA, 1972; ARNESEN u. NORDSTOGA, 1977; MOHN, 1983).

Das einzige klinisch auffallende Symptom der Encephalitozoonose bei Versuchsmäusen scheint Aszites zu sein. Die Aszites-Flüssigkeit enthält dann eine große Anzahl von Makrophagen, von denen einige mit E. cuniculi infiziert sind. Pleura - exsudat wurde bei infizierten Mäusen ebenfalls festgestellt (GORDON, 1940). Zumeist verschwindet der Parasit nach einem Monat aus der Peritoneal-Flüssigkeit (KANEDA, 1969). Danach klingt - falls die Maus überlebt - das Hauptsymptom etwa in der fünften Krankheitswoche ab, da die Flüssigkeit resorbiert wird. Der Krankheitsverlauf hängt von der Menge der applizierten Sporen ab, wobei eine hohe Infektionsdosis einen letalen Ausgang begünstigt (PERRIN, 1943a):

- 2.2. Diagnose
- 2.2.1. Direkte Nachweismethoden
- 2.1.1.1. Histologischer Nachweis

Die E. cuniculi-Diagnostik basiert in erster Linie auf einer postmortalen pathologisch-histologischen Untersuchung (JONES, 1967). In den 70er Jahren wurden zwar verlässliche indirekte, vorwiegend serologische, Nachweismethoden entwickelt, der direkte histologische Parasiten-Nachweis bleibt aber notwendig, weil die Ergebnisse indirekter Untersuchungen gegebenenfalls durch den histologischen Befund bestätigt werden können (WILSON, 1979).

PAKES u. Mitarb. (1984) untersuchten spontan infizierte Kaninchen und kamen zu der Schlußfolgerung, daß der serologische E. cuniculi-Nachweis einerseits und der histologische Befund andererseits nur teilweise übereinstimmen. Allerdings erwähnen diese Autoren weder den Zeitabstand zwischen verschiedenen serologischen Untersuchungen noch das nachgewiesene Serum-Antikörper-Niveau noch den Zeitpunkt der histologischen Untersuchung.

Dagegen lassen sich bei künstlich infizierten Kaninchen serologisch positive Ergebnisse zumeist durch die Histologie bestätigen (WOSU u. Mitarb., 1977b; COX u. Mitarb., 1979); dies könnte darauf zurückzuführen sein, daß durch die hohe Infektionsdosis Läsionen gleich an mehreren Stellen der betroffenen Organe auftreten (PAKES u. Mitarb., 1984).

Andererseits stimmen in mehreren Untersuchungen an spontan infizierten Kaninchen (COX u. GALLICHO, 1977, 1978; WALLER, 1977) serologisch positive Ergebnisse mit dem histo-

logischen Befund gut überein. In Veröffentlichungen neuerer Zeit (SCHARMANN u. Mitarb., 1986; KUNSTÝŘ u. Mitarb., 1986a) wird der serologische E. cuniculi - Nachweis an spontan infizierten Kaninchen ebenfalls durch die Histologie bestätigt.

2.2.1.2. Parasitennachweis im Urin

Verlässliche Methoden intravitaler Diagnostik der Encephalitozoonose sind für den praktischen Tierarzt ebenso unentbehrlich wie bei anderen Infektionen, die häufig subklinisch verlaufen.

E. cuniculi parasitiert unter anderem im Nierengewebe und kann dementsprechend im Urin gefunden werden (AKAO, 1969; BARNETT u. Mitarb., 1969). Deshalb haben GOODMAN u. GARNER (1972) einen breitangelegten Versuch durchgeführt, die sonst unauffällige Infektion mit Hilfe einer Urinuntersuchung direkt nachzuweisen. Bei diesem Versuch stellte sich jedoch gleich heraus, daß ein E. cuniculi-Nachweis im Urin im allgemeinen nur dann möglich ist, wenn die Urinproben während des akuten Infektionsstadiums entnommen werden.

1975 fanden COX u. PYE E. cuniculi-Sporen im Urin nur bei etwa 25 % der von ihnen experimentell infizierten Kaninchen. 1977 gelang PYE u. COX eine E. cuniculi-Isolierung nur in etwa einem Drittel der Gewebekulturen, welche durch Urinproben infiziert worden waren, die von E. cuniculi infizierten Kaninchen stammten.

Schließlich kamen COX u. Mitarb. (1979) zu dem Ergebnis, daß E. cuniculi-Sporen nur in der akuten Krankheitsphase im Urin ständig ausgeschieden werden, während die Sporenausscheidung auf diesem Wege in der latenten Infektionsphase eher sporadisch geschieht.

WILSON (1979) erwähnt einen Versuch, bei dem E. cuniculi-Sporen im Urin infizierter Kaninchen elektronenmikroskopisch nachgewiesen wurden.

Nach SCHARMANN u. Mitarb. (1986) spielt heute der Parasiten-
nachweis im Urin immer noch eine zweitrangige Rolle im Ver-
gleich zu den indirekten, vorwiegend serologischen Nachweis-
methoden.

2.2.2. Indirekte Nachweismethoden

2.2.2.1. Serologischer Nachweis

Serologische Nachweismethoden wurden entwickelt nachdem es gelungen war, E. cuniculi-Sporen in Zellkulturen zu züchten (SHADDUCK, 1969; VÁVRA u. Mitarb., 1972; WALLER, 1975). Der so gewonnene und leicht zu reinigende Parasit wurde als Antigen verwendet und eingesetzt im:

indirekten Immunofluoreszenztest (IFAT) (CHALUPSKÝ u. Mitarb., 1971; COX u. Mitarb., 1972; CHALUPSKÝ u. Mitarb., 1973),

Komplementbindungstest (WOSU, 1975; WOSU u. Mitarb., 1977a),

Tusche- Immunoreaktionstest (WALLER, 1977; KELLETT u. BYWATER, 1978),

Immunoperoxidasestest (GANNON, 1978) und Enzym- Immunotest (COX u. Mitarb., 1981).

In den Veröffentlichungen jüngerer Datums wird für die serologische Diagnostik der Encephalitozoonose der indirekte Immunofluoreszenztest (IFAT) und/oder der Tusche-Immunoreaktionstest empfohlen (LEV, 1982; MOHN, 1983; SCHARMANN u. Mitarb., 1986; WILSON, 1986; KUNSTÝŘ u. Mitarb., 1986a,b), Der IFAT gilt in der Literatur als "klassisch" (KUNSTÝŘ, 1986a,b), da die Entwicklung dieser serologisch-diagnostischen Methode (CHALUPSKÝ u. Mitarb., 1971; COX u. Mitarb., 1972; CHALUPSKÝ u. Mitarb., 1973) erst die Möglichkeit eines indirekten Parasitennachweises mit sich brachte.

COX u. Mitarb. (1979) untersuchten nach der IFAT-Methode mehrere Gruppen von Versuchskaninchen, die auf verschiedenen Wegen mit E. cuniculi-Sporen infiziert worden waren, in regelmäßigen Zeitabständen auf Serum-Antikörper gegen E. cuniculi.

Bei intravenös infizierten Kaninchen wurden E. cuniculi-Antikörper erstmals am 10. Tag p. i. nachgewiesen, während bei oral und intratracheal infizierten Tieren Serum-Antikörper erst am 17. Tag p. i. erschienen. Um den 30. Tag p. i. schienen die Serum-Titer in allen Gruppen gleich zu bleiben (1:50 bis 1:400 je nach dem Infektionsweg), danach stiegen sie ununterbrochen und erreichten am 70. Tag p. i. ihren Höhepunkt (1: 4.000 bis 1:8.000). Bei der letzten Blutentnahme am 98. Tag p. i. fiel das E. cuniculi-Antikörperniveau ab; es wurden Serum-Titer zwischen 1: 1.000 und 1:4.000 beobachtet.

In einer anderen Untersuchung nach der IFAT-Methode wurden keine Kreuzreaktionen zwischen E. cuniculi einerseits und *Toxoplasma gondii* (*T.gondii*), *Eimeria perforans* oder *Eimeria stiedai* andererseits beobachtet (WOSU u. Mitarb., 1977b).

Ein Nachweisverfahren, das weniger aufwendig als die IFAT-Methode ist, wurde 1977 von WALLER eingeführt und als Tusche-Immunreaktion bezeichnet. 1978 wurde es von KELLETT u. BYWATER modifiziert. Diese Methode fand in den letzten Jahren breite Anwendung (LEV, 1982; KUNSTÝŘ, 1986a), insbesondere bei routinemäßigen Untersuchungen größerer Kaninchenbestände (WILSON, 1986; SCHARMANN u. Mitarb., 1986). Was die Encephalitozoonose betrifft, so bietet dieses Verfahren neben der IFAT-Methode wohl die einzige Möglichkeit, diese Erkrankung intra vitam auszuschließen (KUNSTÝŘ u. Mitarb., 1986b). Seit 1982 (WALLER u. BERGQUIST) wird für die Tusche- Immunreaktion zumeist eine Mischung aus E. cuniculi- und *T.gondii*-Antigen verwendet.

Für den Nachweis frischer E. cuniculi-Infektionen erwies sich jedoch dieses Verfahren als wenig geeignet; unter diesen Umständen bleibt der IFAT wohl die einzige wirksame serologische Nachweismethode (WALLER, 1979; BYWATER u. KELLETT, 1978).

2.2.2.2. Intrakutan- oder Hauttest

Etwa gleichzeitig mit dem IFAT wurde der Intrakutan- oder Hauttest (Nachweis der T-Zell Reaktion) entwickelt (PAKES u. Mitarb., 1972), der ebenfalls zu den indirekten E. cuniculi-Nachweismethoden gehört. Dieser Test erwies sich einerseits als eine empfindliche und verlässliche Nachweismethode bei spontan und experimentell infizierten Kaninchen (PAKES u. Mitarb., 1972); andererseits ist das Verfahren aufwendiger, es wird dabei mehr Antigen als bei vergleichbaren serologischen Untersuchungen verbraucht; eine Wiederholung des Intrakutantests könnte unter Umständen zur Sensibilisierung des Tieres führen (PAKES u. Mitarb., 1984).

Die Ergebnisse des Intrakutantests sind durch verschiedene serologische Nachweismethoden und den histologischen Befund grundsätzlich bestätigt worden; dies gilt sowohl für spontan als auch für künstlich infizierte Kaninchen (PAKES u. Mitarb., 1972; WALLER, 1977; WOSU u. Mitarb., 1977b; PAKES u. Mitarb., 1984).

Ebenso wie beim IFAT wurden beim Intrakutantest keine Kreuzreaktion zwischen E. cuniculi einerseits und T.gondii, Eimeria perforans oder Eimeria stiedai andererseits beobachtet (WOSU u. Mitarb., 1977b).

Neben den serologischen Nachweismethoden könnte sich der Intrakutantest bei der Feststellung einer E. cuniculi-Infektion am lebenden Tier ebenfalls als nützlich erweisen (PAKES u. Mitarb., 1984).

2.2.3. Differentialdiagnose

Die nicht immer eindeutige Symptomatik der Encephalitozoonose gibt Anlaß zu differentialdiagnostischen Überlegungen, z. B. beim Hund, wo die Encephalitozoonose vornehmlich bei Jungtieren auftritt und vielfach mit Staupe, Tollwut oder auch Toxoplasmose verwechselt wird (FRIEDHOFF, 1981). Gerade die Toxoplasmose zeigt ähnliche Symptome wie die Encephalitozoonose und wird nicht nur beim Hund, sondern auch bei anderen Säugetierarten unter Umständen mit Encephalitozoonose verwechselt (PERRIN, 1943b; BIOCCA, 1949; BRYGOO u. SUREAU, 1962; PETRI, 1969). Dieses Problem der Differentialdiagnose ist auch für Kaninchen aktuell, weil neuerdings bei dieser Tierart mehrere Symptome beschrieben wurden, die jeder von beiden Parasitosen zugeordnet werden können. In akuten Fällen sind es struppiges Fell und Nackenmuskelsteife (HILGENFELD u. HIEPE, 1975), gelegentlich auch Krampfanfälle und Bewegungsstörungen (Parese), bei chronischem Verlauf handelt es sich um Abmagerung, später treten unkoordinierte Bewegungen und Nachhandlähmungen hinzu (LÖLIGER, 1985).

Die Toxoplasmose wird durch eine Infektion mit *T.gondii* hervorgerufen; der Erreger kommt bei allen warmblütigen Tieren sowie beim Menschen vor. Toxoplasma-Oozysten können über kontaminierte Einstreu oder Futter in Kaninchenzuchten eingeschleppt werden (LÖLIGER, 1985).

Morphologisch können *T.gondii*-Endozoiten und *E. cuniculi*-Sporen trotz einer gewissen lichtmikroskopischen Ähnlichkeit (FRANK, 1976) eindeutig unterschieden werden (PINKERTON u. WEINMAN, 1940; PERRIN, 1943b; MØLLER, 1968; SHADDUCK u. PAKES, 1971).

Reife Toxoplasma- Endozoiten sind halbmondförmig und etwa doppelt so groß wie E. cuniculi-Sporen; letztere sind gram - positiv, während die Zoiten von T.gondii und anderer Protozoen gram -negativ sind.

Dank der Entwicklung einer spezifischen Serodiagnostik (CHALUPSKÝ u. Mitarb., 1971; COX u. Mitarb., 1972; WALLER, 1977; KELLETT u. BYWATER, 1979) ist es heute möglich, die Toxoplasmose und Encephalitozoonose zu unterscheiden. Serologisch besteht nämlich keine Kreuzreaktion zwischen T.gondii und E. cuniculi; dies wurde sowohl mit Hilfe des IFAT (WOSU u. Mitarb., 1977b) als auch der Tusche- Immunoreaktion (WALLER u. BERGQUIST, 1982) nachgewiesen. Bei Vorliegen von Symptomen, die beiden Erkrankungen gemeinsam sind, ist daher eine gezielte serologische Untersuchung auf T.gondii und E. cuniculi durchzuführen (WALLER u. BERGQUIST, 1982).

Ein weiterer Symptomenkomplex, der in der tierärztlichen Praxis differentialdiagnostisch zu berücksichtigen ist, ist das Torticollis-Syndrom (Kopfschiefhaltung), das in letzter Zeit beim Kaninchen immer häufiger vorkommt (KÖTSCHKE u. Mitarb., 1983). In den meisten Fällen von Torticollis halten die Tiere den Kopf um etwa 90° nach oben links oder rechts gedreht. Weniger häufig wird eine Anhebung bzw. Zurücklehnung des Kopfes nach oben und hinten (der sogenannte "Sterngucker") oder ein Herunterbeugen des Kopfes angetroffen. KUNSTÝŘ u. Mitarb. (1986a) meinen, daß die Nahrungsaufnahme durch einen Torticollis nicht gestört wird.

Als Ursache dieser "neuen Krankheit" (KÖTSCHKE u. Mitarb., 1983) werden neben der Ohräude und der Pasteurellose (SCHALL, 1984) eine fehlerhafte Futterzusammenstellung diskutiert (KÖTSCHKE u. Mitarb., 1983; KÖTSCHKE u. GOTTSCHALK, 1983; SCHALL, 1984). Nach eingehenden Untersuchungen haben KUNSTÝŘ u. NAUMANN (1985) sowie KUNSTÝŘ u. Mitarb. (1986a) Anhaltspunkte dafür gewonnen, daß es sich bei dieser Erkrankung stets um ein infektiöses Geschehen handelt, das durch Psoroptes cuniculi, Pasteurella multocida

(P. multocida) oder Encephalitozoon cuniculi hervorgerufen werden kann.

Die bei Kaninchen oft vorkommende Ohrräude wird durch Psoroptes cuniculi hervorgerufen (ROMMEL, 1981) und sollte in jedem Fall ausgeschlossen werden.

Bei negativem Befund im Gehörgang (keine Milben) und bei negativer E. cuniculi-Serologie kann man davon ausgehen, daß der Torticollis durch P. multocida, den bakteriellen Erreger des Kaninchenschnupfens (KUNSTÝŘ u. NAUMANN, 1985) verursacht wird. Bei allen mit P. multocida infizierten Tieren wird ein ein- oder beidseitiges Empyem des Mittelohrs (Otitis media) registriert.

Hilfreich bei der Diagnosestellung kann die Beobachtung sein, daß Zwergkaninchen offensichtlich mehr zu Encephalitozoonose neigen, während Kaninchen mit Normalwuchs eher von Pasteurellen befallen werden. Allerdings kommen auch Mischinfektionen vor (KUNSTÝŘ u. NAUMANN, 1985).

2.2.4. Therapieversuche und Bestandsanierung

Bei den wenigen Versuchen, klinisch manifeste Encephalitozoonose-Fälle zu behandeln, konnte kein Erfolg erreicht werden. WILSON (1979) und LÖLIGER (1985) sind der Meinung, daß die Medikamente (z. B. Sulfonamide), die bei der Behandlung systemischer Protozoen-Infektionen (Toxoplasmose usw.) verwendet werden, sich auch vielleicht gegen E. cuniculi als effektiv erweisen könnten.

KUNSTÝŘ u. Mitarb. (1986a) vertreten die Ansicht, daß es gegen Encephalitozoonose kein verfügbares Therapeutikum gibt. Bei dieser Parasitose ist die Prognose nach wie vor ungünstig. Wegen der nicht völlig ausgeräumten Möglichkeit einer Ansteckung des Menschen (BYWATER, 1979; WALLER, 1983- zitiert von KUNSTÝŘ u. Mitarb., 1986a; HOLLISTER u. CANNING, 1987) wird zur Euthanasie serologisch positiver Kaninchen geraten (KUNSTÝŘ u. Mitarb., 1986a).

Soweit es sich um Kaninchenkolonien handelt, scheint eine erfolgreiche Sanierung von Tierbeständen möglich zu sein und zwar durch eine regelmäßige serologische Untersuchung von Zuchttieren und eine sofortige Eliminierung serologisch positiver Kaninchen. Durch wiederholte serologische Bestandskontrolle im dreiwöchentlichen Turnus würden alle neu infizierten Kaninchen erfaßt werden, bevor es zu einer "Kontamination" der Käfignachbarn kommen könnte. Die konsequente Einhaltung der regelmäßigen serologischen Untersuchung zusammen mit der Beachtung hygienischer Maßnahmen führen innerhalb weniger Monate zur Eliminierung von E. cuniculi aus einem infizierten Kaninchenbestand (SCHARMANN u. Mitarb., 1986).

Nach diesen Autoren bedarf es keines aufwendigen Kaiserschnittverfahrens, um E. cuniculi - keimfreie Tiere zu erhalten, zumal diese Methode wegen einer möglichen transplazentaren Übertragung des Parasiten ohnehin unsicher ist. Dagegen hält WILSON (1986) für wenig wahrscheinlich, daß E. cuniculi durch die Plazenta übertragen werden kann. Nach seiner Ansicht würde ein Kaiserschnitt, dem eine serologische Untersuchung der Jungtiere im Alter von 6 bis 8 Wochen folgen sollte, die Encephalitozoonose ausschließen. Danach würden normale hygienische Bedingungen genügen, um eine erneute Übertragung dieser Krankheit von außen her zu verhindern.

3. Eigene Untersuchungen

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Brauchbarkeit indirekter Nachweismethoden der Encephalitozoonose im Vergleich zu direkter Diagnostik an natürlich infizierten Kaninchen unterschiedlicher Herkunft festzustellen. Unter den Bedingungen der tierärztlichen Praxis wurden in erster Linie Hauskaninchen (Heimtiere in Einzelhaltung) mit verschiedenartigen Symptomen klinisch und mit Hilfe des IFAT auf E. cuniculi - Antikörper untersucht. Bei einigen serologisch positiven Tieren wurde der Intrakutantest ebenfalls als diagnostisches Nachweismittel herangezogen. Die Ergebnisse der klinischen Diagnostik wurden in den meisten Fällen mit dem histologischen Befund verglichen. Das Blut serologisch E. cuniculi - positiver Kaninchen wurde außerdem einer differentialdiagnostischen Untersuchung auf T.gondii-Antikörper unterzogen.

Außerdem dienten als Untersuchungsmaterial je eine Gruppe von Versuchs-, Zucht-, Schlacht- und Wildkaninchen. Die Tiere dieser Gruppen wurden ebenfalls mit Hilfe des IFAT auf E. cuniculi - Antikörper sowie stichprobenweise auf T.gondii - Antikörper untersucht.

3.1. Material

Gruppe 1 Hauskaninchen (Heimtiere) mit unterschiedlichen klinischen Symptomen

Zu dieser Gruppe zählten 42 Hauskaninchen (Fall Nr. 1 - 42; Tab. 2), die von ihren Besitzern wegen verschiedenartiger klinischer Symptome im Zeitraum von Juni 1985 bis Februar 1986 an der Medizinischen Tierklinik der Universität München zum ersten oder wiederholten Mal vorgestellt wurden. Einige Tiere dieser Gruppe wurden dort stationär, die übrigen nur ambulant behandelt. Es waren fast ausnahmslos Zwergkaninchen (männliche und weibliche Tiere im Alter zwischen 1 und 7 Jahren, Körpergewicht zwischen 1,2 - 3,5 kg). Die untersuchten Kaninchen wurden als Einzeltiere in der Wohnung gehalten und hatten meist tagsüber freien Auslauf innerhalb der Wohnräume und teilweise auch im Gelände. In der Regel bekommt ein unter diesen Bedingungen gehaltenes Kaninchen pelletiertes Standardfutter (Firma "Vita-kraft" u. a.) mit verschiedenen Zusätzen (Grünfutter, Heu, Karotten, Äpfel usw.), manche bekommen vom Besitzer selbst zusammengestelltes Futter sowie Trinkwasser aus Trinkbehältern.

Gruppe 2 Versuchskaninchen

Zu dieser Gruppe standen 30 Versuchskaninchen (Fall Nr. 43 - 72; Tab. 4), vorwiegend Neuseeländer, weiß, männliche und weibliche Tiere im Alter von 0,5 - 2 Jahren und einem Gewicht zwischen 4,0 - 6,0 kg, zur Verfügung. Der Untersuchungszeitraum lag zwischen Juli 1985 - Februar 1986. Die Tiere ge-

hörten drei verschiedenen Instituten der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig - Maximilians- Universität München.

Alle Tiere wurden in Einzelkäfigen auf Drahtgitterrosten in beheizten Räumen mit Fenstern gehalten und bekamen pelletiertes Standardfutter für Kaninchen ad libitum (Firma "Alma") und Heu sowie Trinkwasser aus Flaschen.

Gruppe 3 Zuchtkaninchen

Zu dieser Gruppe zählten 90 Zuchtkaninchen (Fall Nr. 73 - 162; Tab. 4). Es wurden die Tierbestände von 3 verschiedenen kommerziellen Zuchten aus dem Kaninchenzuchtverein B 14 München - Feldmoching untersucht.

Rassenverteilung:

Deutsche Riesen, weiß (n = 45),

Wiener, weiß (n = 25),

Weißgrannen, schwarz (n = 12) und

Dalmatiner Rex, dreifarbig (n = 8).

Die männlichen wie weiblichen Zuchtkaninchen waren 0,5 - 2 Jahre alt und hatten Gewichte zwischen 3 - 6 kg. Die Tiere wurden in beheizten Räumen mit Fenstern in Einzelkäfigen gehalten. Sie bekamen Standardfutter ad libitum (Firma "Alma"): zusätzlich täglich frische Karotten und Gras während der warmen Jahreszeit, sowie Trinkwasser wie Gruppe 2.

Gruppe 4 Schlachtkaninchen

22 Schlachtkaninchen (Fall Nr. 163 - 184; Tab. 4), kamen aus einer kommerziellen Zucht aus München - Feldmoching (vorwiegend deutsche Riesen, weiß; männliche und weib-

liche Tiere; Alter von 4 Monaten bis zu einem Jahr; Körpergewicht zwischen 4 - 7 kg).

Der Untersuchungszeitraum lag zwischen November 1985 und Januar 1986. Die Tiere wurden wie die Zuchtkaninchen der Gruppe 3 gehalten.

Gruppe 5 Wildkaninchen

155 Wildkaninchen (*Oryctolagus cuniculi*, männliche und weibliche Tiere, vorwiegend stark unterernährte Jungtiere, Körpergewicht bis etwa 2 kg). Die Tiere wurden auf zwei verschiedenen Grundstücken im Stadtgebiet München - Nord im Zeitraum Oktober 1985 - Januar 1986 eingesammelt, wobei 145 von ihnen bereits verendet waren, die übrigen 10 Tiere lebten noch, waren aber stark geschwächt. Als Ursache dieses Massensterbens wurde eine Myxomatose - Epizootie angenommen, da die aufgefundenen Tiere eindeutige Symptome dieser Erkrankung aufwiesen.

3.2. Methodik

3.2.1. Die klinische Untersuchung erfolgte nach den Gesichtspunkten der klinischen Propädeutik mit besonderer Beachtung des ZNS.

3.2.1. Nachweis von E. cuniculi - Antikörpern mit Hilfe des indirekten Immunofluoreszenztestes (IFAT)

Serumgewinnung

Bei einem Teil der Gruppe 1 und bei den Kaninchen der Gruppen 2 - 4 erfolgte die Blutentnahme aus der Ohrrendvene

(*V. auricularis*) mit Hilfe von Einmalkanülen (Sterikan, 0,9 x 38 mm, Braun, Melsungen AG). Bei einigen Tieren der Gruppe 1 wurden die Blutproben durch Anstich der Ohr randvene mit Hilfe einer Haemostilette tropfenweise gewonnen. Das Blut wurde in Eppendorf - Reaktionsgefäßen (1,5 ml Fassungsvermögen) gesammelt.

Bei bereits verendet aufgefundenen Tieren der Gruppe 5 erfolgte die Blutentnahme durch Herzpunktion mit Hilfe einer 2 ml Einmalspritze mit aufgesetzter Kanüle (0,9 x 40 mm, Braun, Melsungen AG). Bei lebend aufgefundenen Tieren dieser Gruppe erfolgte nach vorheriger Euthanasie (T 61, Firma Hoechst) die Blutentnahme auf dieselbe Art und Weise.

In allen Fällen wurden die Blutproben nach einer Stunde Lagerung bei Zimmertemperatur 10 Minuten lang bei 3000 U/min zentrifugiert, anschließend wurde das Serum abpipetiert. Die so gewonnenen Sera wurden bis zum Zeitpunkt des serologischen Tests bei - 20°C aufbewahrt. Unmittelbar vor dem Test wurden sie bei Zimmertemperatur aufgetaut.

Konjugat

Als Konjugat diente ein an Antikaninchen IgG (H+L) gekoppeltes Antikörperfluoreszein aus dem Schaf (Institut Pasteur; Frankreich) mit einem Gesamtproteingehalt von 2,02 mg/ml und einer molare F/P- Rate- 7,7 mg. Als optimale Gebrauchsverdünnung wurde 1 : 20 ermittelt, pH - 7,1 - 7,3 (Behringwerke AG, Marburg). Konjugat wurde bei - 20°C gelagert und unmittelbar vor dem Test verdünnt.

Durchführung des IFAT auf *E. cuniculi* - Antikörper

Zum Nachweis von *E. cuniculi* - Antikörper wurde der im Handel erhältliche Standardsatz der Firma Testmann (Uppsala, Schweden) verwendet. Er enthält:

1. 3 ml *E. cuniculi* Antigensuspension
2. 1 ml *E. cuniculi* positives Kontrollserum
3. 5 x *E. cuniculi* beschichtete, acetonfixierte Objektträger
als Sensibilitätskontrolle

Als negatives Kontrollserum wurde *E. cuniculi* negatives Kaninchen-serum verwendet, das vom Institut für Vergleichende Tropenmedizin und Parasitologie der Tierärztlichen Fakultät der Universität München zur Verfügung gestellt wurde.

Das positive Kontrollserum wurde zu 10 µl portioniert und bis zur Durchführung des IFAT bei - 20°C aufbewahrt.

Nach Angaben der Hersteller-Firma enthält *E. cuniculi* - Antigensuspension etwa 3×10^7 *E. cuniculi* - Sporen/ml. Bei der Herstellung des Antigens wurden die Sporen durch Erhitzen zerstört, gewaschen und in einer phosphatgepufferten Salzlösung suspendiert.

Zur Beschichtung der gefelderten IFAT - Objektträger (Firma Hölzl, 12 Felder) wurde 2 µl *E. cuniculi* - Antigensuspension pro Feld verwendet. Nach Lufttrocknung des Antigens über Nacht bei Raumtemperatur wurde in einem Vorversuch die beste Fixationsmethode ausgetestet (Methanol, Aceton/Äthanol, Aceton, 4 % Formalin).

Die beste Sensitivität und Fixation ergab sich nach 10-min. Inkubation in 4 %-igem Formalin. Die beschichteten Objektträger wurden deshalb mit 4 % Formalin 10/min. fixiert und anschließend wieder luftgetrocknet. Danach wurden sie bis zur

Durchführung des IFAT in verschweißten, mit einem Trocknungsmittel (Kieselgel mit Feuchtigkeitsindikator, Firma Merck, Darmstadt) versehenen Plastikbeuteln bei - 20°C gelagert.

Die Antigenqualitätskontrolle wurde am Anfang des IFAT parallel mit den von der Firma Testman mitgelieferten, bereits beschichteten, acetonfixierten Objektträgern durchgeführt.

Der Test bestand aus folgenden Einzelschritten:

Als IFAT - Puffer wurde Pufferkonzentrat (Behringwerke AG, Marburg) in der Verdünnung 1 : 20 (1 Volumenteil Phosphat - Puffer - Konzentrat auf 19 Volumenteilen destilliertes Wasser) mit einem pH - Wert zwischen 7,1 - 7,3 verwendet.

- Herstellung von Serumverdünnungsreihen der Kontroll- und Testseren mit Phosphatpuffer in Mikrotiterplatten in 2-er Verdünnungsschnitten, beginnend mit einer Verdünnung von 1 : 16.
- Verdünnung mit einem automatischen Microdiluter (50 µl)
- Auftauen der antigen- beschichteten und fixierten Objektträger bei Zimmertemperatur
- Pipettieren von je 10 µl des verdünnten Serums auf entsprechendes Antigenfeld
- Inkubieren der Objektträger in feuchter Kammer im Brutschrank bei 37°C 45 min.
- Abspülen mit Leitungswasser
- Spülen (3 x jeweils 5min.) in PBS - Puffer pH - 7,2 und 2 x 5min. in Aqua dest.

- Trocknen der Objektträger
- Auftragen von 10 µl Konjugatverdünnung (1 : 20, 0,05 ml Konjugat auf 0,95 ml PBS - Puffer) auf jedes Antigenfeld. Zur Gegenfärbung wurde die Konjugatverdünnung mit 0,1 %ger Evans-blue-Lösung versetzt.
- Inkubieren in feuchter Kammer im Brutschrank bei 37°C 45 min.
- Abspülen mit Leitungswasser
- Spülvorgang wie oben
- Trocknen des Objektträgers
- Eindecken mit Glyzerin- PBS (1: 20; Glyzerin für die Fluoreszenzmikroskopie, Merck; Deckgläser 24 x 60 mm, Menzel).
- Ablesen der Reaktion mit Fluoreszenzmikroskop (Leitz-Photomikroskop Orthoplan, 400-fache Vergrößerung)

Als Endtiter wird diejenige Serumverdünnung angegeben, bei der 2/3 der Parasitensporen eine eindeutige, leuchtend gelb- grüne Corona aufwiesen. Die Antikörperreaktion wird als positiv betrachtet, wenn ein Endtiter von $\geq 1 : 32$ vorliegt.

IFAT - T.gondii - Antikörpernachweis

Als Antigen zur Beschichtung des Objektträgers diente eine T.gondii - Endozoitensuspension (bio Mérieux).

Die beschichteten Objektträger wurden nach Lufttrocknung 2 Stunden

bei 37°C inkubiert und anschließend bei - 20°C wie oben beschrieben gelagert. Die Testdurchführung und Bewertung erfolgte wie zum Nachweis von E. cuniculi - Antikörpern. Positive und negative Kontrollseren lieferte das Institut für Vergleichende Tropenmedizin und Parasitologie der Tierärztlichen Fakultät der Universität München.

3.2.2. Nachweis von E. cuniculi - Antikörper mit Hilfe des Intrakutan - oder Hauttests

Mit diesem Verfahren wurden insgesamt 8 stationär aufgenommene, serologisch E. cuniculi - positive Hauskaninchen (Fall Nr. 3, 4, 5, 8, 9, 11, 13, 16) aus der Gruppe 1 sowie 2 serologisch E. cuniculi - negative Kontrollkaninchen (Fall Nr. 20 - Hauskaninchen, Fall Nr. 44 - Versuchskaninchen) untersucht.

Das Antigen für den Hauttest wurde von der Firma Testman (Uppsala, Schweden) bereitgestellt. Das gebrauchsfertige Antigen war nach Angaben der Firma entsprechend der Methode von PAKES u. Mitarb. (1972) hergestellt worden und enthielt eine Suspension mechanisch zerstörter E. cuniculi - Sporen, wobei die Parasiten vor der Zerstörung in einer Konzentration von ca. 10^8 /ml vorlagen. Der Proteingehalt einer solchen Suspension betrug 0,34 mg/ml (Folin - Ciocalteu - Methode; LOWRY u. Mitarb., 1951)

Durchführung des Intrakutantests

- Ausscheren und Markieren der Testfelder (Ohren, n = 9; Bauchdecke, n = 1).
- Messen der Ohrdicke bzw. Hautdicke mit einer Schub-

lehre vor der Injektion.

- Intrakutane Injektion von 0,1 ml E. cuniculi - Antigen an einer Stelle und 0,1 ml physiologischer Kochsalzlösung als Kontrolle an einer anderen Stelle mit einer 1 ml Tuberkulinspritze mit aufgesetzter 16 mm Einmal-kanüle.

Ablesen der Reaktion nach 24, 48, 72 Stunden und wenn möglich, auch noch am 5. Tag nach der Injektion.

Die Injektionsstellen wurden im Hinblick auf Ohr- bzw. Hautdickenzunahme, Hyperämie und Schwellung des hyperämischen Bereiches untersucht. Die Schwellung geht in späteren Reaktionsstadien in einen zentralnekrotischen "Knoten" über. Ohr- bzw. Hautdickenzunahme, Ausdehnung des hyperämischen Feldes und der Schwellung wurde mit Hilfe einer Schublehre oder eines mm- Maßstabes bestimmt. Die Reaktionen wurden entsprechend den von PAKES u. Mitarb. (1972) beschriebenen Kriterien beurteilt. Nach dieser Beschreibung ist eine Dickenzunahme von mindestens 1 mm und eine Ausdehnung des Reaktionsfeldes (Hyperämie und/oder Schwellung) um mindestens 3 mm als positiv zu beurteilen. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde ein entsprechender Befund mit + bezeichnet. Eine stark ausgeprägte Reaktion, die das Mindestkriterium um mehr als das doppelte übersteigt, wurde mit ++ bezeichnet (Tab. 10).

3.2.3. Histologischer E. cuniculi - Nachweis

Bei allen serologisch E. cuniculi - positiven Hauskaninchen der Gruppe 1 (n = 11), von denen Organmaterial nach exitus letalis oder Euthanasie zur Verfügung stand, wurde am

Institut für Tierpathologie der Universität München eine pathologisch-anatomische ggf. histologische Untersuchung durchgeführt.

Zur Auswertung der Ergebnisse der histologischen Untersuchung im Hinblick auf eine E. cuniculi - Infektion (s. Tab. 11) wurden folgende Kriterien herangezogen (SCHARMANN u. Mitarb., 1986):

Gehirn: entzündliche Veränderungen, die als nichteitrige granulomatöse Meningoencephalitis lymphozytaria diagnostiziert werden.

Nieren: interstitielle, lymphozytäre, entzündliche Veränderungen samt Granulomen.

Die gezielte Diagnose der Krankheit erfolgt durch Parasitennachweis im histologischen Schnitt: Anhäufungen von E. cuniculi - Sporen "Pseudozysten" an der Gehirnoberfläche sowie in den Tubuluszellen der Nieren.

Leber und Milz: lymphozytäre entzündliche Veränderungen.

Herz: interstitielle Myokarditis.

3.3 Ergebnisse

Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen finden sich in Tab. 1 - 11, Abb. 1, 2 und 3 und werden im Text unter verschiedenen Gesichtspunkten (Klinik, Serologie, Intrakutantest, Histologie, Differentialdiagnose) ausgewertet.

3.3.1 Klinische Aspekte

Unter Verwendung eines Fragebogensvordruckes (Abb. 1) wurden zunächst alle Hauskaninchen der Gruppe 1 (Nr. 1 -42, vorwiegend Zwergkaninchen) eingehend klinisch untersucht. Diese Untersuchungen wurden mit besonderer Beachtung des ZNS-Symptomenkomplexes durchgeführt, da E. cuniculi das Gehirn und die Hirnhäute als Zielorgan hat, wie KUNSTÝŘ u. Mitarb. (1986a) beschrieben haben.

Im weiteren Verlauf der Untersuchungen führten jedoch die IFAT Ergebnisse zwangsläufig zu einer Unterteilung des Tierbestandes der Gruppe 1 in serologisch E. cuniculi-positive Tiere (Nr. 1 -17; Tab. 4) und serologisch E. cuniculi-negative (Nr. 18 -42; Tab. 4). Eine Auflistung der Krankheitserscheinungen bei den letzteren findet sich in Tab. 8, während die Klinik der serologisch E. cuniculi-positiven Fälle der Gruppe 1 in Tab. 1, 6 und 7 dargestellt ist. Eine Beschreibung dieser Fälle (Nr. 1 - 17) ist in Tab. 1 enthalten. Die Begriffe sind entsprechend dem Inhalt des Fragebogens aufgeführt.

Die bei Routinefällen stichprobenweise durchgeführten Laboruntersuchungen (Blutbild-, Urin-, Kotuntersuchungen) und einzelne Röntgenaufnahmen erbrachten bei den serologisch E. cuniculi-positiven Hauskaninchen der Gruppe 1 keine von der Norm abweichenden Befunde und werden deswegen in der Arbeit nicht mehr erwähnt.

Abb. 1 Fragebogen zur Befunderhebung bei Kaninchen mit Verdacht auf Encephalitozoonose

Fall Nr.

Besitzer

Rasse

Alter

Geschlecht

Gewicht

Allgemeinbefinden, Pflegezustand

Haltung

Anamnese

Krankheit

andere Befunde

Vorbehandlung

Eigene Untersuchungen

Symptome

Diagnose

Laboruntersuchungen:

Blutbild

ja

nein

Urin

ia

nein

Röntgen

ja

nein

anderes

Serologische Untersuchung:

IFAT E. cuniculi

IFAT T.gondii

IFAT Kontrolle

Intrakutantest

Therapie

Ausgang der Erkrankung

Pathologisch-anatomischer ggf. histologischer Befund

Die Krankheitserscheinungen bei serologisch E. cuniculi-positiven Tieren der Gruppe 1 sind in Tab. 6 aufgelistet, während Tab. 7 Angaben über den Verlauf der Encephalitozoonose bei diesen Tieren enthält.

Bei den serologisch E. cuniculi-positiven Hauskaninchen der Gruppe 1 (Nr. 1 - 17) erscheint unter den vielfältigen Symptomen, die dem ZNS-Symptomenkomplex zuzurechnen sind, am häufigsten der Torticollis (Nr. 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16; Tab. 6). Dieses Symptom kommt in 10 von 17 (58,8 %) aller serologisch E. cuniculi-positiven Fälle vor, in 4 Fällen drehten die Tiere den Kopf um etwa 90° nach links (Nr. 8, 12, 13, 14; Tab. 1), während in 6 anderen Fällen (Nr. 7, 9, 10, 11, 15, 16; Tab. 1) Rechtsdrehung beobachtet wurde. Die meisten Kaninchen stützten sich dabei mit allen vier Pfoten ab; in einem Fall (Nr. 12; Tab. 1) wurden Gleichgewichtsstörungen mit Seitenlage beobachtet, in einem anderen Fall (Nr. 11; Tab. 1) lag das erkrankte Tier fast am Rücken.

Was den Verlauf der Encephalitozoonose (Tab. 7) bei den Hauskaninchen mit Torticollis betrifft, so gab es einerseits 3 chronische Fälle mit unbekanntem Ausgang (Nr. 7, 8, 9; IFAT-Serumtiter 1 : 1024), da die Tiere nicht mehr vorgestellt wurden, andererseits 7 akute Fälle mit exitus letalis oder krankheitsbedingter Euthanasie (Nr. 10; Serumtiter 1 : 1024; Nr. 11, 12, 13; Serumtiter 1 : 2048; Nr. 14, 15, 16; Serumtiter 1 : 4096; Tab. 4). In diesen Fällen konnte Torticollis mit Rotation um die Körperlängsachse beobachtet werden. Dieses Symptom trat bei 4 Kaninchen spontan auf (Nr. 10, 11, 12, 15; Tab. 1); in einem Fall (Nr. 16; Tab. 1) wurde Rotation erst durch Berührung ausgelöst.

In 4 Fällen (Nr. 8, 9, 13, 14; Tab. 6) traten gleichzeitig mit Torticollis Kreisbewegungen auf; in einem Fall (Nr. 1;

Tab. 4) wurden zwar kein Torticollis, wohl aber Kreisbewegung und Gleichgewichtsstörung mit Fallneigung nach links beobachtet. Die in 2 Fällen (Nr. 9 und 15; Tab. 4) beobachtete Ataxie wurde im Fall Nr. 15 von einer Verzögerung aller Reflexe begleitet. In einem Fall Nr. 6 traten schließlich Hyperästhesie und Hinterhandlähmung (Tab. 6) als einzige Krankheitserscheinungen auf.

Außerdem wurden ZNS-Störungen bei 2 serologisch E. cuniculi-negativen Tieren festgestellt und zwar bei einem Hauskaninchen der Gruppe 1 (Nr. 19; Gleichgewichtsstörungen, Zuckungen, Seitenlage, rennt gegen die Wand; Tab. 8) und bei einem Zuchtkaninchen der Gruppe 3 (Nr. 125; Gleichgewichtsstörungen, Kreisbewegungen; Tab. 9).

Bei einigen serologisch E. cuniculi-positiven Hauskaninchen der Gruppe 1 mit Torticollis (Nr. 7, 8, 13, 15, 16; Tab. 6) wurde Nystagmus beobachtet, in 2 Fällen (Nr. 7, 13) trat zu diesem Symptom Mydriasis hinzu. Außerdem wurde Nystagmus im Fall Nr. 1 (Tab. 1 und 6) festgestellt, wo ZNS-Störungen ohne Torticollis vorlagen.

Unter serologisch E. cuniculi-positiven Hauskaninchen der Gruppe 1 wurde Polydipsie, Polyurie in 4 Fällen (Nr. 2, 7, 13, 17; Tab. 6) beobachtet.

In zwei Fällen (Nr. 2 und 17; Tab. 1) wurde Haarbruch festgestellt. In einem Fall (Nr. 2; Tab. 1) trat zu diesem Symptom extreme bilaterale Fellverfärbung in Form von bunten, zu meist rostfarbigen Flecken auf normalerweise weißem Fell hinzu.

Bei den meisten serologisch E. cuniculi-positiven Hauskaninchen der Gruppe 1 blieb das Allgemeinbefinden im Laufe der Erkrankung zufriedenstellend; 2 Kaninchen (Nr. 6 und 7; Tab. 6) waren apathisch bei etwas reduziertem Appetit, in 3 akut verlaufenden Fällen (Nr. 12, 14, 15, Tab. 7) kam es zu Inappetenz

mit Anorexie in 2 Fällen (Nr. 12 und 15; Tab. 6) und Apathie in einem Fall (Nr. 14; Tab. 6). In einem anderen Fall (Nr. 9 mit chronischem Verlauf unbekannten Ausganges; Tab. 7) wurde andauernde Inappetenz mit Gewichtsverlust beobachtet. Schließlich kam es in einem weiteren chronischen Fall (Nr. 17; Tab. 7) zu Inappetenz mit Apathie und extremem Gewichtsverlust von 2,5 kg, das ist ein Verlust von mehr als einem Drittel des ursprünglichen Gewichts binnen weniger Wochen (Tab. 1).

Schließlich wurden bei serologisch E. cuniculi-positiven Hauskaninchen der Gruppe 1 einige für die Encephalitozoonose nicht spezifische Krankheitserscheinungen beobachtet: 4 Fälle mit Konjunktivitis (Nr. 3, 9, 14, 17); 3 Fälle mit Otitis externa (Nr. 9, 14, 17) und 1 Fall (Nr. 17) mit "Schnupfen" (Tab. 6).

Unter den Krankheitserscheinungen bei serologisch E. cuniculi-negativen Hauskaninchen der Gruppe 1 steht Inappetenz im Vorbericht des Besitzers an erster Stelle (18 Fälle von 25; Nr. 21-24, 26-34, 36, 37, 39, 40, 41), darunter 7 Fälle mit Apathie (Nr. 26, 27, 33, 34, 36, 39, 40), 1 Fall mit Gewichtsverlust (Nr. 21) und 4 Fälle mit Zahnanomalie (Nr. 23, 26, 32, 37; Tab. 8); 2 Fälle mit Blasensteinen (25, 38; Tab. 8); 2 Fälle mit Hämaturie (Nr. 25, 27; Tab. 8) und 2 Fälle mit Diarrhoe (Nr. 23, 30; Tab. 8).

In 2 anderen Gruppen (Gruppe 3: Zuchtkaninchen; Gruppe 4: Schlachtkaninchen) wiesen alle 5 serologisch E. cuniculi-positiven Tiere (Nr. 100, 115-Zuchtkaninchen, Nr. 163, 176, 177-Schlachtkaninchen; Tab. 4) keine offensichtlichen Krankheitserscheinungen auf, wobei der weitere Verlauf und Ausgang nicht beobachtet werden konnte, da die Tiere geschlachtet wurden.

Unter 155 serologisch E. cuniculi untersuchten Wildkaninchen der Gruppe 5 waren zum Zeitpunkt der Untersuchung 145 vermut-

lich an Myxomatose verendet (Tab. 5), sodaß über die klinischen Erscheinungen keine Aussagen gemacht werden konnten. Die übrigen 10 Tiere dieser Gruppe waren zwar noch am Leben, aber in einem sogeschwächten Zustand aufgefunden worden, daß sie unmittelbar danach euthanasiert werden mußten. Deswegen läßt sich bei diesen Tieren ebensowenig etwas über klinische Erscheinungen aussagen, wie bei den verendeten Tieren dieser Gruppe.

3.3.2 Serologische Aspekte mit Fallbeschreibung (Nr. 1 -17)

Insgesamt wurden 339 Tiere mit Hilfe des IFAT serologisch auf E. cuniculi-Antikörper untersucht, wovon die Gruppe 1 (Hauskaninchen; Nr. 1 - 42) den Gruppen 2 (Versuchskaninchen; Nr. 43 - 72), 3 (Zuchtkaninchen; Nr. 73 - 162), 4 (Schlachtkaninchen; Nr. 163 - 184), 5 (Wildkaninchen; Nr. 185 - 339) in Tab. 4 gegenüber gestellt wird.

Bei Hauskaninchen mit klinischen Symptomen (Gruppe 1) erwiesen sich 17 von 42 Tieren (40,5 %) serologisch als E. cuniculi-positiv (Nr. 1 - 17; Tab. 4). Die Ergebnisse des IFAT auf E. cuniculi-Antikörper in diesen 17 Fällen finden sich in Tab. 2; parallel dazu werden in dieser Tabelle die Ergebnisse anderer indirekter Nachweismethoden (IFAT auf T.gondii-Antikörper und ggf. Intrakutantest) angeführt.

Die Höhe der E. cuniculi-IFAT-Serumtiter wird als Kriterium in Tab. 2 sowie in Tab 6 und 7 und als Schlüssel für Abb. 2 verwendet.

Die Ergebnisse der serologischen Untersuchung auf T.gondii-Antikörper mit Hilfe des IFAT sind in Tab. 9 dargestellt. Insgesamt wurden 28 Tiere serologisch untersucht. Dies waren alle

17 serologisch E. cuniculi-positiven Hauskaninchen der Gruppe 1 (Nr. 1 - 17), als Stichprobenkontrolle 2 serologisch E. cuniculi-negative Hauskaninchen der Gruppe 1 (Nr. 18 und 19), 1 serologisch E. cuniculi-negatives Versuchskaninchen der Gruppe 2 (Nr. 47), 2 E. cuniculi-positive Zuchkaninchen der Gruppe 3 (Nr. 100 und 115) und 1 E. cuniculi-negatives Kaninchen (Nr. 125 mit ZNS-Störungen), 2 serologisch E. cuniculi-positive Schlachtkaninchen der Gruppe 4 (Nr. 163 und 176) und 3 Wildkaninchen der Gruppe 5 (Nr. 185 und 187, beide serologisch E. cuniculi-positiv). 3 Kaninchen von 28 erwiesen sich serologisch als I.gondii-positiv; nämlich 2 serologisch E. cuniculi-positive Hauskaninchen der Gruppe 1 (Nr. 1, 17; Serومتiter I.gondii -je 1 : 128) und ein serologisch E. cuniculi-negatives Zuchtkaninchen der Gruppe 3 (Nr. 125; Serومتiter I.gondii, 1 : 512).

In den nachfolgenden Fallbeschreibungen wird nach Maßgabe der Notwendigkeit Bezug auf Tab. 3 (Ausgang der Erkrankung und Diagnose auf Grund des pathologisch-anatomischen Befundes) genommen.

Im Fall Nr. 1 traten gleichzeitig mehrere Krankheitserscheinungen des ZNS-Symptomenkomplexes auf, wobei aber kein Torticollis beobachtet wurde (Tab. 1). Der IFAT-Serومتiter auf E. cuniculi war hier am niedrigsten (1 : 256; Tab. 2), das Kaninchen erwies sich jedoch gleichzeitig als serologisch I.gondii-positiv (IFAT-Serومتiter 1: 128; Tab. 9). Der Fall verlief akut, das Kaninchen wurde nach etwa 24 Stunden euthanasiert (Tab. 1 und 3). Aus diesem Grunde war es nicht möglich, den Intrakutantest durchzuführen. Der histologische Befund entsprach dem späten Bild einer Encephalitozoonose (Tab. 3).

Im Fall Nr. 2 wurden zwar keine Krankheitserscheinungen

des ZNS-Symptomenkomplexes, wohl aber Polydipsie, Polyurie und Haarkleidveränderung (extreme Fellverfärbung) beobachtet (Tab. 1). Der IFAT-Serumtiter auf E. cuniculi betrug in diesem Fall 1 : 512 (Tab. 2). Die Kontrolluntersuchung des gleichen Serums nach ca. 4 Monaten erbrachte jedoch einen Wert von 1 : 64 (Tab. 2); hinsichtlich T. gondii war dieses Kaninchen serologisch negativ. Der Patient wurde nach kurzem stationären Aufenthalt (etwa 1 Woche) entlassen und seitdem nicht mehr vorgestellt.

Das Kaninchen Nr. 3 (Zwergkaninchen, weiblich, ca. 5 Jahre alt, Gewicht 1100 g) wurde zweimal hintereinander vorgestellt und wegen chronischer Konjunktivitis vorübergehend stationär aufgenommen (Tab. 1). Das Tier wurde mit Hilfe des IFAT auf E. cuniculi-Antikörper untersucht und erwies sich dabei als serologisch positiv (Serumtiter 1 : 512; Tab. 2). Dieses Ergebnis wurde mit Hilfe des Intrakutantests als Encephalitozoonose positiv bestätigt (Tab. 2). Nach der Entlassung wurde das Tier nicht mehr vorgestellt.

Etwa ein halbes Jahr später wurden 2 Jungkaninchen vorgestellt (Nr. 4 und 5; Tab. 1), die vom Muttertier Nr. 3 abstammten. Beide Jungtiere im Alter von etwa 6 Monaten wurden stationär aufgenommen und je zweimal mit Hilfe des IFAT auf E. cuniculi-Antikörper untersucht (Zeitabstand zwischen den Blutentnahmen je 16 Tage : Serumtiter je 1 : 1024 (Tab. 2). Hinsichtlich T. gondii waren sowohl das Muttertier Nr. 3 als auch beide Jungtiere (Nr. 4 und 5; Tab. 2) serologisch negativ. Das positive Ergebnis auf E. cuniculi wurde bei beiden Jungtieren (Nr. 4 und 5) durch den Intrakutantes bestätigt (Tab. 2). Nach einem weiteren halben Jahr wurden die Tiere euthanasiert (Tab. 3). In beiden Fällen wies der histologische Befund auf multifokale disseminierte granulomatöse Herdencephali-

tis vom Typ der Protozoen-Encephalitis (Encephalitozoonose) hin (Tab. 3).

Bei den serologisch E. cuniculi-positiven Hauskaninchen Nr. 6, 7, 8, 9 (Untergruppe A) wurden Krankheiterscheinungen des ZNS-Symptomenkomplexes beobachtet (Tab. 1). Das Kaninchen Nr. 6 hatte zwar kein Torticollis, wohl aber Hinterhandlähmung und Hyperästhesie (Tab. 1); die übrigen Tiere dieser Gruppe wiesen Torticollis auf (Nr. 7, 8, 9; Tab. 1). Bei den Hauskaninchen dieser Untergruppe lag ein längerer Zeitraum zwischen 1. und 2. Vorstellung (Nr. 7: 2 3/4 Jahre; Nr. 8 und 9: je etwa 10 Wochen) und zwischen 1. Vorstellung und Krankheitsausgang (Nr. 6: etwa 5 Monate).

Der E. cuniculi-Antikörpernachweis fiel bei allen 4 Kaninchen dieser Untergruppe eindeutig positiv aus (Serumtiter 1 : 1024; Tab 2), auf T.gondii waren alle 4 Tiere serologisch negativ (Tab 2). Bei den Fällen Nr. 8 und 9 wurde bei der Wiederholung des IFAT auf E. cuniculi dasselbe Ergebnis erreicht (Tab. 2). In den Fällen Nr. 6 und 7 konnte kein Intrakutantest durchgeführt werden, da beide Tiere nach kurzem stationären Aufenthalt entlassen wurden. Das Tier Nr. 6 war nach etwa 5 Monaten Krankheitsdauer (vermutlich an Encephalitozoonose) zu Hause gestorben (Tab. 3) und wurde nicht zur Sektion abgeliefert. Die Tiere Nr. 7, 8, 9 wurden nicht mehr vorgestellt, der Ausgang der Erkrankung ist deshalb unbekannt (Tab. 3).

Bei den serologisch E. cuniculi-positiven Hauskaninchen (Nr. 10 - 16; Untergruppe B) wurden gleichzeitig aufgetretene Krankheiterscheinungen des ZNS-Symptomenkomplexes beobachtet: Torticollis in allen 7 Fällen; Rotation um die Körperlängsachse in 5 Fällen (Nr. 10, 11, 12, 15, 16; Tab. 1). In 4 Fällen wurde spontane Rotation festgestellt, im Fall Nr. 16 wurde Rotation erst durch Berührung ausgelöst. Alle Kaninchen dieser Untergruppe wiesen hohe IFAT-

serumtiter hinsichtlich E. cuniculi auf (Nr. 10: Serumtiter 1 : 1024; Nr. 11, 12, 13: Serumtiter 1 : 2048; Nr. 14, 15, 16: Serumtiter 1 : 4096; Tab. 2), auf T. gondii waren alle 7 Tiere dieser Untergruppe serologisch negativ (Tab. 2).

Eine Bestätigung mit Hilfe des Intrakutantests konnte in 2 Fällen mit etwas längerer Krankheitsdauer (Nr. 11: 12 Tage; Nr. 16: 9 Tage; Tab. 1 und 3) erbracht werden. Im Fall Nr. 13 mußte der Intrakutantest wegen des am 4. Tag erfolgten exitus letalis (Tab. 1 und 3) mit schwach positivem Ergebnis abgebrochen werden (Tab. 2).

In den übrigen Fällen (Nr. 10, 12, 14, 15) war die Krankheitsdauer zu kurz, um die zeitaufwendigen Tests durchführen zu können. Die Erkrankung verlief bei allen 7 Kaninchen dieser Untergruppe akut (Tab. 7) und endete nach 2 bis 12 Tagen mit exitus letalis (Nr. 12, 13, 14, 15; Tab. 1 und 3) oder krankheitsbedingter Euthanasie (Nr. 10, 11, 16; Tab. 1 und 3).

Der histologische Befund entspricht bei der Untergruppe B (Nr. 10 - 16) dem charakteristischen Bild einer mikroparasitären, nicht eitrigen Herdenzephalitis vom Typ der Encephalitozoonose (Tab. 3). In einem Fall wurden E. cuniculi-Sporen im Gehirn nachgewiesen ("Pseudozystenreste"; Fall Nr. 11; Tab. 3).

Im Fall Nr. 17 wurden im Laufe der Erkrankung keine ZNS-Störungen beobachtet (Tab. 1). Der Zeitraum zwischen 1. und 2. Vorstellung betrug etwa 9 Monate, zwischen 2. und 3. Vorstellung vergingen 8 Monate (Tab. 1). Sowohl bei der 1. als auch bei der 2. Vorstellung war das klinische Krankheitsbild sehr verschwommen, erst bei der 3. Vorstellung kam es zu einer Inappetenz mit extremem Gewichtsverlust und Polydipsie (Tab. 1). Nachdem das Tier zweimal vorgestellt wurde, konnte mit Hilfe des

IFAT ein eindeutig positiver E. cuniculi-Antikörpernachweis (1 : 16384; Tab. 2) erbracht werden. Das positive Testergebnis wiederholte sich in gleicher Höhe nachdem das Tier 3.mal vorgestellt wurde. Außerdem war das Tier serologisch T.gondii-positiv (Serumtiter 1 : 128; Tab. 2).

Bei der 2. Vorstellung wurde der Patient nur ambulant behandelt, der stationäre Aufenthalt nach der 3. Vorstellung (3 Tage; Tab. 1 und 3) war ebenfalls zu kurz, um einen Intrakutan-Test durchführen zu können. Insgesamt war dieses Kaninchen etwa 17 Monate lang erkrankt, wobei sein Allgemeinbefinden lange Zeit zufriedenstellend blieb. Erst kurz vor der 3. Vorstellung kam es zu einer rapiden Verschlechterung des Allgemeinbefindens mit urämischem Status als unmittelbarer Todesursache. Der histologische Befund wies auf herdförmige Encephalitis vom Typ Encephalitozoonose hin (Tab. 3).

Zwei serologisch E. cuniculi-negative Hauskaninchen (Gruppe 1) Nr. 18 mit Konjunktivitis und Nr. 19 mit ausgeprägten ZNS-Störungen (Tab. 8) wurden mit Hilfe des IFAT auf T.gondii-Antikörper untersucht und erwiesen sich als serologisch negativ (Tab. 9).

Alle Versuchskaninchen der Gruppe 2, die mit Hilfe des IFAT auf E. cuniculi-Antikörper (Nr. 43-72; Tab. 4) und T.gondii-Antikörper (Nr. 47; Tab. 9) untersucht worden waren, erwiesen sich als serologisch negativ, was darauf schließen läßt, daß diese Versuchskaninchenbestände nicht mit E. cuniculi befallen sind.

Die untersuchten Kaninchen der Gruppe 3 (Zuchtkaninchen, Nr. 73-162; Tab. 4) waren ebenfalls E. cuniculi serologisch-negativ bis auf 2 Fälle ohne klinischen Symptome (Nr. 100

und 115; Tab. 4), die zum Tierbestand einer und derselben Zucht gehörten. Dies waren eine Häsin (Nr. 100) und ein Zuchtbock (Nr. 115), beide weiße Deutsche Riesen. In beiden Fällen betrug der IFAT-Serumtiter hinsichtlich E. cuniculi je 1 : 512 (Tab. 4) bei negativem T.gondii-Antikörpernachweis (Tab. 9). Ein drittes Tier (Nr. 125; Zuchtbock, weißer Deutscher Riese mit ZNS-Störungen) war serologisch negativ in Bezug auf E. cuniculi, wohl aber serologisch positiv in Bezug auf T.gondii (Serumtiter 1 : 512; Tab. 9).

Unter den Schlachtkaninchen der Gruppe 4 (Nr. 163-184; Tab. 4) fanden sich nur 3 Tiere ohne klinische Symptome mit schwach-positivem E. cuniculi-Antikörpernachweis (Nr. 163 und 176, Serumtiter je 1 : 64; Nr. 177, Serumtiter 1 : 32; Tab. 2). Zwei von ihnen wurden auf T.gondii untersucht und erwiesen sich dabei als serologisch negativ (Nr. 163 und 176; Tab. 9).

In der Gruppe 5 (Wildkaninchen, Nr. 185-339; Tab. 4) waren 18,1 % der untersuchten Tiere (28 von 155) serologisch E. cuniculi-positiv (Nr. 185, 187, 188, 192, 193, 199-201, 203, 219, 222, 224, 227, 231, 244, 246, 257, 271, 283, 292, 297, 305, 310, 314, 319, 321, 326, 330). Die Ergebnisse der serologischen Untersuchungen auf E. cuniculi-Antikörper mit Hilfe des IFAT in dieser Gruppe sind in Tab. 5 und Abb. 3 dargestellt. Der E. cuniculi-Antikörpernachweis kann bei 3 Tieren dieser Gruppe (Nr. 222, 224, 227; Tab. 5) als fraglich interpretiert werden (Serumtiter je 1 : 16). 20 Wildkaninchen der Gruppe 5 waren in Bezug auf E. cuniculi serologisch schwach positiv; 6 Kaninchen mit IFAT-Serumtiter 1 : 32 (Nr. 201, 203, 219, 319, 326, 330; alle verendet eingesammelt), 7 Kaninchen mit IFAT-Serumtiter 1 : 64 (Nr. 199, 246, 257, 292, 297, 314, 321; alle verendet eingesammelt), 7 Kaninchen mit IFAT-Serumtiter 1 : 128 (Nr. 192,

193, 200, 310 - verendet eingesammelt; Nr. 185, 187, 188 - lebend aufgefunden; Tab. 5). 5 verendet eingesammelte Wildkaninchen der Gruppe 5 (Nr. 232, 244, 271, 283, 305) wiesen eindeutig positive IFAT-Serumtiter hinsichtlich E. cuniculi auf (1 : 512; Tab. 5).

3.3.3 Intrakutantest

Der Intrakutan- oder Hauttest zum indirekten Nachweis von E. cuniculi-Antikörpern, dessen Ergebnisse in Tab. 10 ausgewertet werden, wurde an 8 stationär aufgenommenen, serologisch E. cuniculi-positiven Hauskaninchen aus der Gruppe 1 (Nr. 3, 4, 5, 8, 9, 11, 13, 16; Tab. 4 und 10) sowie an 2 serologisch E. cuniculi-negativen Kontrollkaninchen (Hauskaninchen Nr. 20; Versuchskaninchen Nr. 44; Tab. 10) durchgeführt.

Bei 2 Jungkaninchen ohne klinische Symptome (Nr. 4 und 5, IFAT-Serumtiter je 1 : 1024; Tab. 1 und 2), die von demselben Muttertier (Nr. 3; Tab. 1) abstammten, wurde der Test am Ohr durchgeführt. Bereits 24 Stunden nach Injektion konnte sowohl die Dickenzunahme als auch die Ausdehnung des Reaktionsfeldes hinsichtlich Hyperämie und Schwellung (Tab. 10) in beiden Fällen als eindeutig positiv beurteilt werden. Außerdem nahm die Ohrwärme bei beiden Tieren erheblich zu; 48 Stunden nach Injektion blieb die Dickenzunahme in beiden Fällen unverändert, das Reaktionsfeld dehnte sich weiter aus und entsprach bei beiden Tieren einer sehr stark ausgeprägten Reaktion. Die Ohren blieben wesentlich wärmer als sonst. 72 Stunden nach Injektion entsprach auch die Ohrdickenzunahme in beiden Fällen einer stark ausgeprägten Reaktion (Tab. 10). Die Ausdehnung des hyperämischen Feldes blieb im Fall Nr. 4 unverändert, im

Fall Nr.5 war das Feld geringgradig verkleinert. Im Fall Nr. 4 schwächte sich die Schwellung geringfügig ab, im Fall Nr. 5 wurde sie deutlicher als vorher (Tab. 10). Die Ohrwärme wurde in beiden Fällen wieder physiologisch.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Hautreaktion beim Intrakutantest in diesen beiden Fällen bereits nach 24 Stunden eindeutig positiv war, nach 48 Stunden ihren Höhepunkt erreichte, nach 72 Stunden sich stabilisierte und am 5. Tag nach Injektion um einiges zurückging, aber noch immer deutlich blieb.

In 5 weiteren Fällen (Nr. 3, 8, 9, 11, 16) wurde der Intrakutantest ebenfalls am Ohr durchgeführt (Tab. 10).

Im Fall Nr. 16 (IFAT-Serumtitel 1 : 4096; akuter Verlauf mit Euthanasie; Krankheitsdauer 9 Tage; Tab. 1, 2, 3) setzte die Hautreaktion 24 Stunden nach Injektion ein und verlief dann sehr gleichmäßig. Zu allen Ableszeiten kann die Hautreaktion in diesem Fall sowohl hinsichtlich Dickenzunahme als auch Ausdehnung des Reaktionsfeldes als positiv bewertet werden (Tab. 10).

In Fall Nr. 9 (IFAT-Serumtitel 1 : 1024; chronischer Verlauf mit unbekanntem Ausgang; Tab. 1, 2, 3) entsprach 24 Stunden nach Injektion zwar schon die Dickenzunahme einer positiven Reaktion, aber erst 48 Stunden nach Injektion war jedoch die Ausdehnung des Reaktionsfeldes ebenfalls als positiv zu bewerten (Tab. 10). Dabei war in allen Reaktionsstadien ein deutlich angeschwollenes hyperämisches Feld (Ausdehnung der Hyperämie = Ausdehnung der Schwellung) charakteristisch.

Im Fall Nr. 8 (IFAT-Serumtitel 1 : 1024; chronischer Verlauf mit unbekanntem Ausgang; Tab. 1, 2, 3) setzte die Hautreaktion erst 72 Stunden nach Injektion ein, was nach PAKES u. Mitarb. (1972) grundsätzlich möglich ist. Die Reaktion

in diesem Fall war positiv und nahm sowohl hinsichtlich Ohrdicke als auch Ausdehnung des Reaktionsfeldes zu (Tab. 10), wobei eine weitere Beobachtung nicht möglich war, weil das Kaninchen entlassen und nicht mehr vorgestellt wurde.

Im Fall Nr. 11 (Serومتiter 1 : 2048; akuter Verlauf mit Euthanasie; Krankheitsdauer 12 Tage; Tab. 1, 2, 3) setzte die Reaktion ebenso wie im Fall Nr. 16 bereits 24 Stunden nach Injektion ein und verlief dann gleichmäßig positiv, aber etwas schwächer ausgeprägt als im Fall Nr. 16 (Tab. 10). Die Dickenzunahme und die Ausdehnung des hyperämischen Feldes entsprachen im Fall Nr. 11 den Kriterien für eine positive Reaktion (PAKES u. Mitarb., 1972). Die Schwellung in der Mitte des Testfeldes war deutlich sichtbar, ihr Ausmaß blieb aber trotzdem über die gesamte Untersuchungszeit unterhalb des Mindestkriteriums (s. 3.2.3).

Auch im Fall Nr. 3 (IFAT-Serومتiter 1 : 1024; latenter Verlauf mit unbekanntem Ausgang; Tab. 1, 2, 3) verlief die 24 Stunden nach Injektion einsetzende Reaktion gleichmäßig mit schwach positiven Werten hinsichtlich Dickenzunahme und Ausdehnung des hyperämischen Feldes, die Schwellung lag dagegen unterhalb des Mindestkriteriums.

Zusammenfassend läßt sich in allen 5 Fällen (Nr. 3, 8, 9, 11, 16) die Reaktion beim Intrakutantest als schwach positiv bis eindeutig positiv bewerten, wodurch der mit Hilfe des IFAT erbrachte positive E. cuniculi-Antikörpernachweis grundsätzlich bestätigt wird (Tab. 2).

Im Fall Nr. 13 (IFAT-Serومتiter 1 : 2048; akuter Verlauf mit exitus letalis; Krankheitsdauer 4 Tage; Tab. 1, 2, 3) wurde die Bauchwand als Teststelle gewählt. 24 Stunden nach Injektion entsprachen in diesem Fall nur die Hautfalten-

dickenzunahme den Kriterien für eine positive Reaktion, 48 Stunden nach Injektion blieb die Dickenzunahme unverändert, die Ausdehnung des hyperämischen Feldes war ebenfalls als positiv zu bewerten, während die Ausdehnung der Schwellung unterhalb des Mindestkriteriums blieb (Tab. 10). Etwa 70 Stunden nach Injektion trat aufgrund der hochgradigen Organveränderungen exitus letalis ein (Tab. 10).

Die Krankheitsdauer in den 5 Fällen (Nr. 1, 10, 12, 14, 15; akuter Krankheitsverlauf mit exitus letalis oder Euthanasie; Tab. 7) war jedoch zu kurz (1-4 Tag; Tab. 3), um den Hauttest in diesen Fällen durchführen zu können.

Die übrigen Fälle der Gruppe 1 mit klinischen Symptomen (Nr. 2, 6, 7, 17) verliefen chronisch (Tab. 7). Aus den verschiedensten Gründen standen die Tiere in allen diesen Fällen jedoch nur kurze Zeit zur Verfügung. In diesen chronisch verlaufenen Fällen konnte also kein Intrakutantest durchgeführt werden.

Bei beiden serologisch-negativen Kontrollkaninchen (Hauskaninchen Nr. 20; Versuchskaninchen Nr. 44; Tab. 4) trat am Ohr keine Reaktion ein. Das Ergebnis des Intrakutantests ist in beiden Fällen (Nr. 20 und 44) als eindeutig negativ zu beurteilen.

Bei allen mit Hilfe des Intrakutantests untersuchten Kaninchen - sowohl bei 8 serologisch E. cuniculi-positiven (Nr. 3, 4, 5, 8, 9, 11, 13, 16) als auch bei 2 serologisch E. cuniculi-negativen (Nr. 20 und 44) - blieben die Kontrollinjektionsstellen mit physiologischer Kochsalzlösung über die gesamte Untersuchungszeit ohne Reaktion.

3.3.4 Histologische Untersuchungen

Nach exitus letalis oder Euthanasie stand das Organmaterial von insgesamt 11 serologisch E. cuniculi-positiven Hauskaninchen der Gruppe 1 (Nr. 1, 4, 5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17; Tab. 3 und 7) für eine pathologisch-anatomische und ggf. histologische Untersuchung zur Verfügung. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tab. 11 aufgelistet. 6 Tiere dieser Gruppe (Nr. 2, 3, 6, 7, 8, 9; Tab. 3) wurden leider nicht mehr vorgestellt und kamen deswegen nicht zur Sektion.

In allen 11 Fällen erbrachte die pathologisch-histologische Untersuchung der Organe einen Befund (Tab. 11), der dem Befund einer E. cuniculi-Infektion entspricht.

Ein direkter Parasitennachweis ("Pseudozystenreste" im Gehirn) gelang nur in einem einzigen Fall (Nr. 11; IFAT-Serum-titer 1 : 2048; Tab. 2). Die Krankheit verlief akut und wies eindeutige ZNS-Symptomatik (Torticollis, spontane Rotation um die Körperlängsachse; Tab. 1) ohne sonstige Krankheitserscheinungen auf.

In den übrigen Fällen (1, 4, 5, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17; Tab. 11) wurden weder im Gehirn, noch in den parenchymatösen Organen E. cuniculi-Sporen nachgewiesen. Im Gehirn wies die histologische Untersuchung in allen 11 Fällen (1, 4, 5, 10-17) auf nichteitrige Meningoencephalitis hin. In 10 Fällen (Nr. 1, 4, 5, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17; Tab. 11) fanden sich an der Gehirnoberfläche auch dissimienierte granulomatöse Herde mit nekrotischen Zentren, die als charakteristisch für die Encephalitozoonose gelten. In einem einzigen Fall (Nr. 14; Tab. 11) wurden im Gehirn perivaskuläre lymphoplasmazelluläre Infiltrate festgestellt.

Der histologische Befund in den Nieren weist in

5 Fällen (Nr. 1, 13, 14, 15, 17; Tab. 11) auf verschiedene Stadien einer chronischen interstitiellen Nephritis hin, wobei beim lebenden Tier Polydipsie nur in 2 Fällen (Nr. 13, 17; Tab. 6) beobachtet wurde. Alle 5 Fälle verliefen akut (Tab. 7) und endeten mit exitus letalis (Nr. 13, 14, 15, 17; Tab. 3) oder krankheitsbedingter Euthanasie (Nr. 1; Tab. 3). Im Fall Nr. 1 fanden sich in den Nieren kleinherdige, rundzellige Infiltrate. In 2 Fällen (Nr. 14 und 15; Tab. 11) zeigten sich Vernarbungen, die in einem Fall (Nr. 15; Tab. 11) die Form von kleineren narbigen Nierenretraktionen aufwiesen.

Im Fall Nr. 17 wurden in den letzten Krankheitswochen stark erhöhte Harnstoffwerte im Blut festgestellt (450 mg/ml; Tab. 1). Der Tod trat im Zusammenhang mit einem renal bedingten urämischen Status (Tab. 3) ein. Die Nierenschädigung war bei diesem Tier sehr fortgeschritten (pathologisch-anatomisch: doppelseitige, feingranulierte Schrumpfnieren; histologisch: schwere chronisch-fibrosierende Nephritis mit massiver Tubulusatrophie Tab. 11).

In den übrigen Fällen (Nr. 4, 5, 10, 11, 12, 16; Tab. 11) war die Niere pathologisch-anatomisch ohne Befund und wurde deswegen nicht histologisch untersucht.

Der histologische Befund in der Leber weist in 2 Fällen (Nr. 12, 14; Tab. 11) auf interstitielle (chronische) Hepatitis hin, in 2 anderen Fällen (Nr. 15, 17; Tab. 11) wurde ausgeprägte Leberzellverfettung festgestellt ; in einem Fall (Nr. 1; Tab. 11) fanden sich in der Leber kleinherdige, rundzellige Infiltrate.

In der Milz wurde histologisch in einem einzigen Fall (Nr. 11; Tab. 11) follikuläre Hyperplasie festgestellt.

Schließlich wurden im Herz bei Nr. 11, 12 und 14 (Tab. 11) pathologische Veränderungen am Myokard (Nr. 11: kleinher-

dige interstitielle Myokarditis; Nr. 12: multiple, teils große Myokardfibrosen; Nr. 14: zahlreiche Myokardschwielen und Narben; Tab. 11) nachgewiesen.

Tabelle 1 Klinische Symptomatologie bei Hauskaninchen (Gruppe 1)
mit serologisch E. cuniculi - positivem Befund (n = 17)

Fall Nr.	Rasse	Geschl.	Alter	Gew. g	Datum der Unters.	ambul. stat.	Klinische Befunde
1	Zwerg- kanin.	m.	6 J.	1300	9.11.85	stat.	Kreisbewegungen, Nystagmus, Gleichgewichtsstörungen (fällt nach links)
2	Haus- kanin.	w.	1 J.	2500	20.8.85	stat.	Haarkleidveränderungen (extreme bilaterale Fellverfärbung, Haarbruch Polydipsie
3	Zwerg- kanin.	w.	5 J.	1100	25.6.85	amb.	Konjunktivitis
					4.7.85	stat.	Konjunktivitis
4	Zwerg- kanin.	m.	6 Mo.	1100	12.2.86	stat.	ohne klinische Symptome
5	Zwerg- kanin.	m.	6 Mo.	1150	12.2.86	stat.	ohne klinische Symptome
6	Zwerg- kanin.	m.	5 J.	1300	10.6.85	amb.	Hinterhandlähmung,
					21.6.85	amb.	Hyperästhesie, Apathie
7	Zwerg- kanin.	w.	5 Mo.	600	27.11.82	amb.	Torticollis nach rechts, Mydriasis, Nystagmus,
			3 J.	1000	1.7.85	stat.	Torticollis nach rechts, Mydriasis, Nystagmus, Polydipsie, Apathie
8	Zwerg- kanin.	m.	6 J.	1300	8.11.85	amb.	Torticollis nach links, Kreisbewegungen, Nystagmus
					24.1.86	stat.	Torticollis nach links, Kreisbewegungen, Nystagmus
9	Zwerg- kanin.	m.	1 J.	1100	5.11.85	amb.	Konjunktivitis, Otitis externa,
					24.1.86	stat.	Torticollis nach rechts, Kreisbewegungen, Ataxie, Inappetenz, Gewichtsverlust

Fall Nr.	Rasse	Geschl.	Alter	Gew. g	Datum der Unters.	ambul. stat.	Klinische Befunde
10	Zwergkanin.	w.	5 J.	1200	10.2.86	stat.	Torticollis nach rechts, Rotation um die Körperlängsachse
11	Zwergkanin.	w.	1/2 J.	1500	6.7.85	stat.	Torticollis mit Rückenlage, spontane Rotation um die Körperlängsachse
12	Zwergkanin.	w.	2 J.	1200	7.6.84	amb.	Torticollis nach links, Gleichgewichtsstörungen, spontane Rotation um die Körperlängsachse
			3 J.	1200	2.8.85	stat.	Torticollis nach links mit Seitenlage, Gleichgewichtsstörungen, Rotation, Inappetenz
13	Zwergkanin.	m.	3 J.	1750	22.7.85	stat.	Torticollis nach links, Kreisbewegungen, Nystagmus, Mydriasis, Polydipsie
14	Hauskanin.	m.	5 J.	4000	16.2.86	stat.	Torticollis nach links, Kreisbewegungen, Konjunktivitis, Otitis externa, Inappetenz, Apathie
15	Zwergkanin.	m.	5 J.	2100	19.2.86	stat.	Torticollis nach rechts, spontane Rotation, Nystagmus, Ataxie, Verzögerung aller Reflexe, Inappetenz
16	Zwergkanin.	m.	5 J.	1100	14.4.86	stat.	Torticollis nach rechts, Rotation nach Berührung, Nystagmus (li- horizontal, re- vertikal)
17	Hauskanin.	w.	1 J.	6500	11.9.84	amb.	Schnupfen,
			2 J.	6300	27.6.85	amb.	Otitis externa,
			2 1/2 J.	4000	21.2.86	stat.	Inappetenz, extremer Gewichtsverlust, Apathie, Polydipsie (Harnstoff im Blut = 450 mg/ml)

Tabelle 2 Serologisch E. cuniculi - positive Befunde bei Hauskaninchen
(Gruppe 1) im Vergleich zum serologischen Befund auf
T. gondii und zum Intrakutantest (n = 17)

I F A T							Intrakutantest	
E. cuniculi						T. gondii		
Fall Nr.	Test Nr.	Datum der Blutent- nahme	Datum des Tests	Serum- titer	Kontrolle	Serum- titer	Datum des Tests	Ergebnisse
1	1	10.11.85	30.11.85	1:256	1:256	1:128	nicht durchgeführt	
2	2	20.8.85	29.9.85	1:512	1:64	neg.	nicht durchgeführt	
3	3	4.7.85	4.7.85	1:512	1:512	neg.	15.7.85	schwach positiv
4	4a	12.2.86	18.2.86	1:1024	1:1024	neg.	19.3.86	eindeutig positiv
	4b	6.3.86	6.3.86	1:1024				
5	5a	12.2.86	18.2.86	1:1024	1:1024	neg.	19.3.86	eindeutig positiv
	5b	6.3.86	6.3.86	1:1024				
6	6	14.6.85	4.7.85	1:1024	1:1024	neg.	nicht durchgeführt	
7	7	1.7.85	4.7.85	1:1024	1:1024	neg.	nicht durchgeführt	
8	8a	8.11.85	8.11.85	1:102	1:1024	neg.	27.1.86	schwach positiv
	8b	24.1.86	24.1.86	1:1024	1:1024			
9	9a	5.11.85	5.12.85	1:102	1:1024	neg.	24.1.86	positiv
	9b	24.1.86	18.2.86	1:1024	1:1024			
10	10	12.2.86	18.2.86	1:1024	1:1024	neg.	nicht durchgeführt	
11	11	6.7.85	12.7.85	1:2048	1:2048	neg.	18.7.85	schwach pos.
12	12	8.7.85	12.7.85	1:2048	1:2048	neg.	nicht durchgeführt	
13	13	22.7.85	26.7.85	1:2048	1:2048	neg.	23.7.85	schwach pos.
14	14	17.2.86	18.2.86	1:4096	1:4096	neg.	nicht durchgeführt	
15	15	19.2.86	20.2.86	1:4096	1:4096	neg.	nicht durchgeführt	
16	16	14.4.86	16.4.86	1:4096	1:4096	neg.	14.4.86 positiv	
17	17a	27.6.85	4.7.85	1:16384	1:16384	1:128		nicht durchgeführt
	17b	21.2.86	6.3.86	1:16384				

Tabelle 3 Ausgang der Erkrankung, pathologisch- anatomische und histologische Befunde bei serologisch E. cuniculi - positiven Hauskaninchen (Gruppe 1; n = 17)

Fall Nr.	Ausgang der Erkrankung	pathologisch - anatomischer und histologischer Befund; Diagnose
1	Euthanasie 10.11.85	spätes Bild einer Encephalitozoonose
2	nicht mehr vorgestellt	nicht untersucht
3	nicht mehr vorgestellt	nicht untersucht
4	Euthanasie 29.8.86	Gehirn: disseminierte granulomatöse Herdenzephalitis vom Typ der Protozoen-Enzephalitis (Encephalitozoonose)
5	Euthanasie 29.9.86	Gehirn: multifokale disseminierte Granulomencephalitis vom Typ der Protozoen-Enzephalitis (Encephalitozoonose)
6	zu Hause gestorben	nicht untersucht
7	nicht mehr vorgestellt	nicht untersucht
8	nicht mehr vorgestellt	nicht untersucht
9	nicht mehr vorgestellt	nicht untersucht
10	Euthanasie 12.2.86	Gehirn: ausgeprägte mikroparasitäre Granulomencephalitis; Encephalitozoonose
11	Euthanasie 18.7.87	Gehirn: parasitär bedingte encephalitische und meningitische Veränderungen mit Parasitenzystenresten; Encephalitozoonose
12	exitus letalis	Gehirn: chronische nicht eitrige Herdenzephalitis
13	exitus letalis	Gehirn: multifokale disseminierte granulomatöse Herdenzephalitis; mikroparasitäre Herdenzephalitis; Encephalitozoonose
14	exitus letalis	Gehirn: vereinzelt perivaskuläre, lymphoplasmazelluläre Infiltrate; parasitäre Meningoenzephalitis
15	exitus letalis	Gehirn: multifokale Herdenzephalitis mit Begleitmeningitis (Encephalitozoonose)
16	Euthanasie 23.4.84	Gehirn: herdförmige Enzephalitis vom Typ Encephalitozoonose
17	exitus letalis 24.2.86	Gehirn: herdförmige Enzephalitis vom Typ Encephalitozoonose

Tabelle 4 Serologisch E. cuniculi - positive (IFAT) Befunde
bei Kaninchen unterschiedlicher Herkunft (n = 339)

Herkunft	Fall Nr.	n	S e r u m t i t e r						
			p o s i t i v				n e g a t i v		
			Fall Nr.	Serum- titer	n	%	Fall Nr.	n	%
<u>Gruppe 1</u> Hauska- ninchen	1-42	42	1 2, 3 4-10 11-13 14-16 17	1:256 1:512 1:1024 1:2048 1:4096 1:16384	17	40,5	18-42	25	59,5
<u>Gruppe 2</u> Versuchs- kaninchen	43-72	30	-----	-----	--	----	43-72	30	100
<u>Gruppe 3</u> Zucht- kaninchen	73-162	90	100 115	1:512 1:512	2	2,2	72-99 101-114 116-162	88	97,8
<u>Gruppe 4</u> Schlacht- kaninchen	163-184	22	163,176 177	1:64 1:32	3	13,6	164-175 178,179 180-184	19	86,4

Gruppe 5 (Wildkaninchen) s. Tab. 5

Tabelle 5 Detaillierte Ergebnisse der serologischen Untersuchung auf E. cuniculi - Antikörper
(IFAT) bei Wildkaninchen (Gruppe 5)

Zustand der Tiere	Fall Nr.	n	p o s i t i v		n e g a t i v				
			Fall Nr.	Serumtiter	n	%	Fall Nr.	n	%
verendet eingesammelt	189-221 228-339	145	201,203,219 319,326,330	1 : 32	6		186,189,190,191,194-198, 202,204-218,220,221,223, 225,226,228-230,232-243, 245,247-256,258-270,272- 282,284-291,293-296,298- 304,306-309,311-313,315- 318,320,322-325,327-329, 331-339	127	81,9
			199,246,257, 292,297,314, 321						
			192,193,200, 310						
			232,244,271, 283,305						
lebend aufgefunden	185-188, 222-227	10	222,224,227 185,187,188	1 : 16 1 : 128	3 3				
insgesamt		155			28	18,1		127	81,9

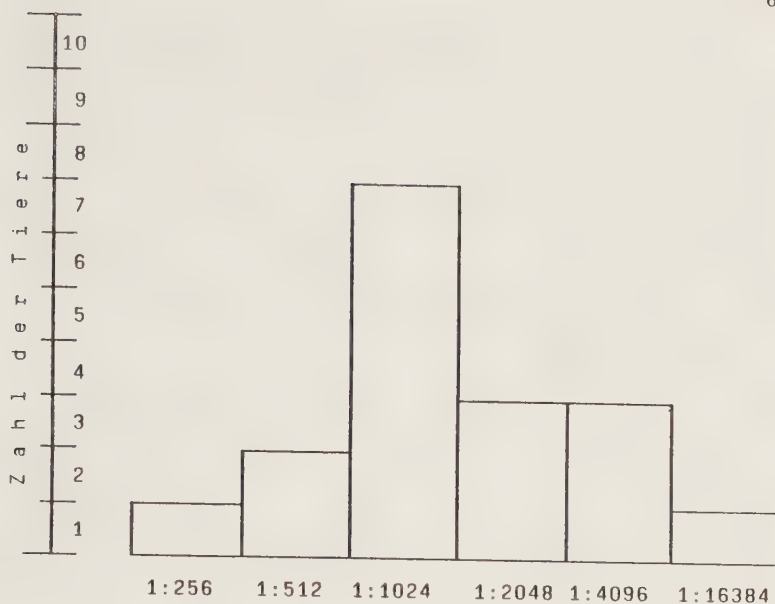


Abb. 2 Verteilung v. *E. cuniculi*-Antikörpertiter bei Hauskaninchen (Gruppe 1) mit klinischen Symptomen (n=17)

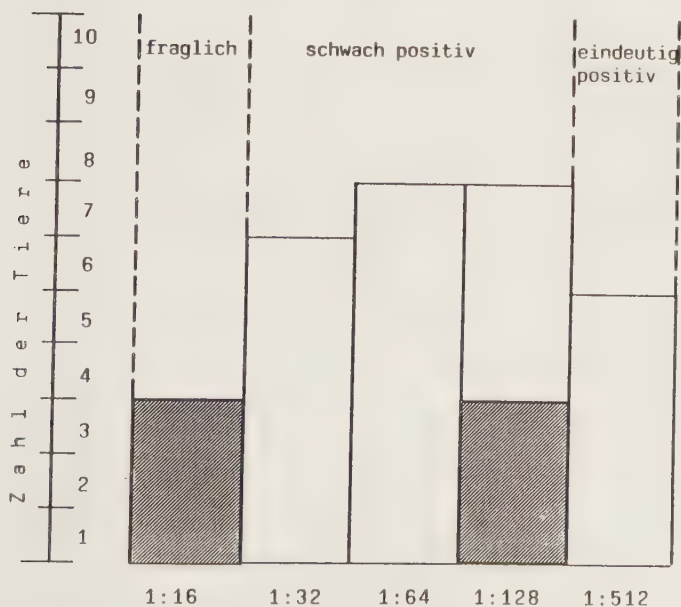


Abb. 3 Verteilung von *E. cuniculi*-Antikörpertiter bei Wildkaninchen (n=28); schraffierte Fläche entspricht lebend aufgefundenen Tieren

Tabelle 6 Krankheitserscheinungen bei serologisch E. cuniculi - positiven
Hauskaninchen (Gruppe 1; n = 17)

Symptom	Fall Nr.	IFAT Serumtiter	n
Torticollis	7, 8, 9, 10 11, 12, 13 14, 15, 16	1 : 1024 1 : 2048 1 : 4096	10
Rotation um die Körperlängsachse	10 11, 12 15, 16	1 : 1024 1 : 2048 1 : 4096	5
Kreisbewegungen	1 8, 9 13, 14	1 : 256 1 : 1024 1 : 2048	5
Gleichgewichtsstörungen	1 12	1 : 256 1 : 2048	2
Ataxie	9 15	1 : 1024 1 : 4096	2
Hinterhandlähmung	6	1 : 1024	1
Hyperästhesie	6	1 : 1024	1
Nystagmus	1 7, 8 13 15, 16	1 : 256 1 : 1024 1 : 2048 1 : 4096	6
Mydriasis	7 13	1 : 1024 1 : 2048	2
Polydipsie	2 7 13 17	1 : 512 1 : 1024 1 : 2048 1 : 16384	4
Haarkleidveränderung	2 17	1 : 512 1 : 16384	2

Fortsetzung Tabelle 6

Symptom	Fall Nr.	IFAT Serumtitier	n
Inappetenz	9 12 14, 15 17	1 : 1024 1 : 2048 1 : 4096 1 : 16384	5
Apathie	6, 7 14 17	1 : 1024 1 : 4096 1 : 16384	3
Gewichtsverlust	9 17	1 : 1024 1 : 16384	2
Konjunktivitis	3 9 14 17	1 : 512 1 : 1024 1 : 4096 1 : 16384	4
Otitis externa	9 14 17	1 : 1024 1 : 4096 1 : 16384	3
Schnupfen	17	1 : 16384	1

Aus der Tab. 6 sind auch Kombinationen von Symptomen relativ leicht zu erkennen, wenn man die Fall Nr. vergleicht.

Tabelle 7 Verlauf und Ausgang der Encephalitozoonose bei serologisch
E. cuniculi - positiven Hauskaninchen (n = 17)

Fall Nr.	Verlauf	Ausgang	Serumtiter	n
1 10 11 12, 13 14, 15 16	akut	Euthanasie " " exitus letalis " Euthanasie	1 : 256 1 : 1024 1 : 2048 1 : 2048 1 : 4096 1 : 4096	8
2 7, 8, 9 6 17	chronisch	nicht mehr vorgestellt exitus letalis "	1 : 512 1 : 1024 1 : 1024 1 : 16384	6
3 4, 5	latent	nicht mehr vorgestellt Euthanasie	1 : 512 1 : 1024	3

Tabelle 8 Krankheitserscheinungen bei serologisch E. cuniculi - negativen
Hauskaninchen (n = 25)

Symptom	Fall Nr.	n
Inappetenz	21-24, 26-34, 36, 37 39, 40, 41	18
Apathie	26, 27, 33, 34, 36, 39, 40	7
Konjunktivitis	18, 22, 27, 35, 42	5
Zahnanomalie	23, 26, 32, 37	4
Otitis externa	20, 21, 29	3
Schnupfen	25, 27	2
Blasensteine	25, 38	2
Hämaturie	25, 27	2
Diarrhoe	28, 30	2
Gewichtsverlust	21	1
ZNS-Störungen (Gleichgewichts- störungen, Kreisbewegungen) 1.)	19	1

1) Obgleich hier ZNS-Störungen vorlagen, war der serologische Befund negativ.

Tabelle 9 Serologischer T.gondii - Nachweis mit Hilfe des IFAT

(Gruppe 1, n = 19; Gruppe 2, n = 1; Gruppe 3, n = 3;

Gruppe 4, n = 2; Gruppe 5, n = 3)

Fall Nr.	Herkunft	Ergebnisse des IFAT auf <u>T.gondii</u>	Ergebnisse des IFAT auf <u>E. cuniculi</u>	
			Datum des Tests	Serumtiter
2-16 1)	Hauskaninchen mit klinisch. Symptomen (Gruppe 1)	neg.	4.7.85 - 16.4.86	zwischen 1 : 512 und 1 : 4096
1		1 : 128	19.11.85	1 : 256
17		1 : 128	4.7.85	1 : 16384
19		neg.	12.7.85	neg.
18	Kontroll- kaninchen	neg.	16.4.86	1 : 16 (neg.)
47	Versuchs- kaninchen (Gruppe 2)	neg.	4.7.85	neg.
100	Zuchtkanin- chen (Gruppe 3)	neg.	22.1.86	1 : 512
115		neg.	22.1.86	1 : 512
125	Zuchtkanin- chen mit ZNS-Störung	1 : 512	22.1.86	neg.
163	Schlacht- kaninchen (Gruppe 4)	neg.	29.11.85	1 : 64
176		neg.	6.12.85	1 : 64
185	Wildkanin- chen (lebend aufgefunden) (Gruppe 5)	neg.	8.11.85	1 : 128
187		neg.	8.11.85	1 : 128
189	(verendet eingesammelt)	neg.	8.11.85	neg.

1) Die Aufgliederung der Serumtiter bezogen auf einzelne Fälle (s. Tab. 2)

Tabelle 10

Auswertung der Ergebnisse des Intrakutantests (n = 8 serologisch E. cuniculi-positive Kaninchen und 2 serologisch E. cuniculi-negative Kontrollkaninchen (Nr. 20, 44)

Fall Nr.	Datum	O h r d i c k e			E r g e b n i s s e					A u s w e r t u n g						
		vor Inj. in mm		nach Injek. in mm	Hyperämisch Feld ø mm		Schwellung ø mm		Ohrdicken- zunahme		Hyperämisches Feld			Schwellung		
		A	K	24h	48h	72h	24h	48h	72h	24h	48h	72h	24h	48h	72h	
3	15.7.85	1,0	1,0	2,0	2,0	2,1	2,2	3,2	3,5	1,5	1,5	1,8	+	+	+	72h - schwach pos
4	19.3.86	1,3	1,0	2,3	2,3	3,4	6,0	8,5	8,5	4,5	7,0	6,0	+	+	++	++ eindeut.pos
5	19.3.86	1,0	1,0	2,0	2,0	3,0	5,9	8,5	7,3	4,3	5,4	6,4	+	+	++	++ eindeut.pos
8	27.1.86	1,0	1,0	1,0	1,0	2,2	0	0	3,4	0	0	3,2	-	-	+	schwach pos
9	14.2.86	1,2	1,0	2,2	2,3	2,4	2,0	3,5	4,0	2,0	3,5	4,0	+	+	+	positiv
11	15.7.85	1,1	1,2	2,1	2,2	2,1	3,1	3,5	3,8	2,0	2,2	2,0	+	+	+	schwach pos
13 1)	23.7.85	1,8	1,7	2,8	3,0	-	2,4	3,5	-	1,2	1,8	-	+	+	-	schwach pos
16	14.4.86	1,7	2,0	2,8	2,7	2,7	5,8	4,5	5,2	4,2	3,2	3,1	+	+	+	positiv
20	14.4.86	1,7	2,0	2,5	1,9	1,9	2,1	0	0	0	0	0	-	-	-	negativ
44	11.7.85	2,2	2,3	2,2	2,2	2,2	2,3	0	0	0	0	0	-	-	-	negativ

Auswertung des Intrakutantests

Ohrdickenzunahme - weniger als 1 mm; + von 1 bis 2 mm; ++ mehr als 2 mm; Ausdehnung des Reaktionsfeldes (Hyperämie, Schwellung) : - weniger als 3 mm; + 3 bis 6 mm ø; ++ mehr als 6 mm ø / 1) Bauchdecke als Teststelle

Tabelle 11 Auflistung der Befunde der pathologisch-anatomischen und/oder histologischen Untersuchungen (n = 12), die im Rahmen routinemäßiger Sektionen am Institut für Tierpathologie der Univ. München erhoben wurden.

Fall Nr. Serum- titer	Verlauf der Erkrankung	Datum der Unters.	G e h i r n	Nieren	Leber	Milz	Herz
1 1:256	akut mit Euthanasie	3.12.85	gemischtzellige Meningoencephalochoroiditis mit granulomatösen Herden, Gliaknötchen	kleinherdige, rund- zellige Infiltrate		*	*
4 1:1024	latent mit Euthanasie	24.10.86	disseminierte granulomatöse Herdencephalitis	*	*	*	*
5 1:1024	latent mit Euthanasie	24.10.86	disseminierte granulomatöse Encephalitis	*	*	*	*
10 1:1024	akut mit exitus letalis	13.3.86	ausgeprägte mikroparasitäre Granulomencephalitis	*	*	*	*
11 1:2048	akut mit Euthanasie	27.8.85	nicht eitrige Herdencephalitis; Parasitenzystenreste	*	*	follikuläre Hyperplasie	kleinherdige interstit. Myokarditis
12 1:2048	akut mit exitus letalis	13.8.85	chronische nicht eitrige Herdencephalitis	*	interstit. chronische Hepatitis	*	multiple Myokard- fibriose
13 1:2048	akut mit exitus letalis	19.9.85	disseminierte granulomatöse Herdencephalitis	herdförm. nicht eitrige interstit. Nephritis	*	*	*

Fortsetzung Tabelle 11

Fall Nr. Serum- titer	Verlauf der Erkrankung	Datum der Unters.	G e h i r n	Nieren	Leber	Milz	Herz
14 1:2048	akut mit exitus letalis	27.3.86	perivask. plasmozellul. Infiltrate, parasitäre Meningoencephalitis	chronische vernarbende interstit. Nephritis	interstit. Hepatitis	*	zahlreiche Myokard- schwelen, Narben
15 1:4096	akut mit exitus letalis	6.3.86	multifokale Herdenzephalitis mit Begleitmeningitis	ausgeprägte Verfettung, narb. Nieren- rindenre- traktionen	ausgeprägte Verfettung	*	*
16 1:4096	akut mit exitus letalis	14.5.86	herdförmige Enzephalitis	*	*	*	*
17 1:16384	chronisch mit exitus letalis	27.3.86	herdförmige Enzephalitis	feingranul. Schrumpfnie- re, schwere chronische fibr. Nephri- tis mit mas- siver Tubul. athropie	Leberzell- verfettung	*	*
23 neg.	(Kiefortumor) exitus letalis	11.7.85	ohne Befund	ohne Befund	Schwellung	*	*

* - pathologisch-anatomisch ohne Befund, histologisch nicht untersucht.

4. Diskussion

Die vorliegenden Untersuchungen brachten wertvolle Ergebnisse zur Verbesserung der Diagnostik bei Kaninchen, die mit zentralnervösen Krankheitserscheinungen vorgestellt werden.

Die Differentialdiagnose zwischen echten Erkrankungen des ZNS (Encephalitozoonose; Toxoplasmose) und Otitis externa bzw. media am lebendem Tier ist ohne serologische Untersuchung bzw. Intrakutantest nicht möglich. Deshalb wurden die in dieser Arbeit aufgeführten Untersuchungen gemacht.

Da beim Vorliegen einer Encephalitozoonose auch epidemiologische Gesichtspunkte eine große Rolle spielen, ist dies für die tierärztliche Praxis von größter Bedeutung. Bisher brachten letztendes nur Sektion und histologische Untersuchung befriedigende Ergebnisse. Die Untersuchungen von LEV (1982) sind die ersten Schritte zur Diagnostik am lebendem Tier bei experimentell infizierten Kaninchen. Die Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich bei natürlich infizierten Haus- und Wildkaninchen durchgeführt.

Zum Übertragungsweg der Encephalitozoonose können einige Schlüsse aus einer Gruppe von Hauskaninchen (n = 12) in einer Wohnung gezogen werden. Vor diesen 12 Tieren wurden 5 untersucht. Die Tiere wurden vermutlich unter ungünstigen hygienischen Bedingungen gehalten. Das Hauskaninchen Nr. 17 der Gruppe 1 hatte im Laufe der Erkrankung (s. Tab. 1) einen positiven E. cuniculi IFAT-Serumtiter von 1 : 16384 (Tab. 2). 4 andere untersuchte Hauskaninchen aus dieser Wohnung (Nr. 22, 34, 35, 42; Tab. 4) waren serologisch E. cuniculi-negativ. Daraus könnte man schließen, daß keine horizontale Übertragung

möglich war. D. h., daß keine Übertragung von einem Tier zum anderen in diesem Kaninchenbestand vorkam, wie es z. B. WILSON (1979) für andere Kaninchenbestände beschrieben hat. Leider gab der Besitzer keine Zustimmung zur Untersuchung der restlichen 7 Tiere aus seinem Bestand, sodaß letztlich auch keine endgültige Aussage über den Infektionsweg bei diesen Tieren gemacht werden konnte.

Zwei Jungtiere der Gruppe 1 (Nr. 4 und 5 - E. cuniculi-IFAT-Serumtitert je 1 : 1024; Tab. 2) wurden nach Vorbericht im Alter von etwa 8 Wochen vom Muttertier (Nr. 3 - E. cuniculi-IFAT-Serumtitert 1 : 512; Tab. 2) abgesetzt und seitdem im selben Käfig ohne direkten Kontakt mit anderen Tieren gehalten. Unter den im Vorbericht angeführten guten hygienischen Bedingungen scheint eine horizontale E. cuniculi-Infektion der Jungtiere durch Futteraufnahme (COX u. Mitarb., 1979; SCHARMANN u. Mitarb., 1986) nicht besonders wahrscheinlich zu sein. Demgegenüber kann die Möglichkeit einer vertikalen Übertragung der Encephalitozoonose vom Muttertier Nr. 3 auf beide Jungtiere (Nr. 4 und 5) nicht ausgeschlossen werden (SCHARMANN u. Mitarb., 1986), obwohl OWEN u. GANNON (1980) sowie WILSON (1986) gegenteiliger Meinung sind.

Auch hinsichtlich des Organotropismus wurden in dieser Arbeit keine weiterführenden Untersuchungen gemacht. Aber beim Hauskaninchen Nr. 17 kann die Encephalitozoonose als Ursache einer sehr weitgehenden Schädigung der Nieren angenommen werden (Tod im Zusammenhang mit einer renal bedingten Urämie; feingranulierte Schrumpfnieren). Post mortem wurde bei diesem Tier eine schwere chronisch-fibrosierende Nephritis (FLATT u. JACKSON, 1971)

mit massiver Tubulusathropie (GOODMANN u. GARNER, 1972) festgestellt. Solche Nierenveränderungen werden auch von SCHAR-MANN u. Mitarb. (1986) beschrieben.

Bei Hauskaninchen Nr. 15 (Klinik; Tab. 1) kam es zur narbigen Nierenretraktion. Sowohl in diesem als auch in 3 anderen Fällen Gruppe 1 (Nr. 1, 13, 14) entspricht der histologische Befund dem "klassischen" Bild einer Nierenschädigung durch E. cuniculi, wie sie von FLATT u. JACKSON (1971) beschrieben und von COX u. Mitarb. (1972) als Nierenentzündung "mittleren Grades" im Zusammenhang mit E. cuniculi interpretiert wird. Allerdings konnte bei diesen Tieren klinisch nur bei Fall Nr. 13 und 17 eine Nierenfunktionsstörung (Polydipsie; Polyurie) festgestellt werden.

Bei 6 serologisch E.cuniculi-positiven Tieren (Nr. 4, 5, 10, 11, 12, 16) waren die Nieren pathologisch-anatomisch ohne Befund, was damit zusammen hängen könnte, daß zwar möglicherweise eine nur vorübergehende Ausscheidungsphase bestanden hat, bei der aber die Niere nicht geschädigt wurde, so wie COX u. Mitarb. (1979) auch vermuten.

Was das Gehirn und die Hirnhäute als Zielorgan der E. cuniculi-Infektion betrifft, so wurde das Vorhandensein von E. cuniculi-Sporen im Gehirn ("Pseudozystenreste", WILSON, 1979) bei den hier untersuchten Tieren nur in einem einzigen Fall (Nr. 11) nachgewiesen . Die Feststellung von KUNSTÝŘ u. Mitarb. (1986a), eine E. cuniculi-Antikörperreaktion und das Vorhandensein von "Pseudozysten" im Gehirn infizierter Kaninchen seien zwei voneinander unabhängige Faktoren, könnte durch das Fehlen von "Pseudozysten" in den meisten hier histologisch untersuchten Fällen mit hohen E. cuniculi IFAT-Serumtiter (Nr. 12-17; Tab. 11) ihre Bestätigung finden. Im übrigen bietet aber das Gehirn

aller 11 histologisch untersuchten Hauskaninchen der Gruppe 1 das charakteristische Bild einer nicht eitrigen Meningoencephalitis lymphozytaria mit granulomatösen Herden, wie sie bei E. cuniculi (INNES u. SAUNDERS; 1962; SCHARMANN u. Mitarb., 1986) vorkommt.

Bei Hauskaninchen der Gruppe 1 wurden in Leber, Milz und Herz pathologische Veränderungen (Tab. 11) festgestellt, die für E. cuniculi spezifisch sind, (Leber: Nr. 1, 12, 14, 15, 17; Milz: Nr. 11; Herz: Nr. 11, 12, 14) ohne daß Parasiten nachgewiesen werden konnten.

Es scheint noch nicht endgültig geklärt zu sein, ob derartige Veränderungen als allgemeine Immunreaktion zu bewerten sind (SCHARMANN u. Mitarb., 1986) oder ob die Parasiten aus diesen Organen wieder verschwinden, wie COX u. Mitarb. (1979) beschrieben haben.

Klinische Aspekte

Die Problematik des latenten Krankheitsverlaufes, wie er von LÖLIGER (1985), ISENBÜGEL u. FRANK (1985) beschrieben wird, muß in der vorliegenden Arbeit ausgeklammert werden, da für Untersuchungen dieser Art zu wenig Material vorlag. Die Fälle Nr. 3, 4, 5 (Muttertier und 2 Jungtiere) könnte hier eine Spekulation unter den serologisch E. cuniculi-positiven Hauskaninchen der Gruppe 1 zulassen.

In der vorliegenden Arbeit wurden ZNS-Störungen bei 12 von 17 serologisch E. cuniculi-positiven Hauskaninchen mit klinischen Symptomen beobachtet (COX u. Mitarb., 1972; LÖLIGER, 1985). Bei 10 unter diesen 12 Tieren (Nr. 7-16) wurde Torticollis festgestellt, wie ihn KUNSTÝŘ u. Mitarb. (1986a) beschrieben haben. In 9 von 10 dieser Fälle (ausgenommen Nr. 7)

lag dieses Symptom zusammen mit anderen Erscheinungen des ZNS-Symptomenkomplexes, wie Rotation um die Körperlängsachse, Kreisbewegungen und Gleichgewichtsstörungen vor. Diese Symptome scheinen mir für E. cuniculi typisch, weil sie zumindest in diesem Ausmaß nur bei der Encephalitozoonose und sonst bei keiner anderen Erkrankung so deutlich ausgeprägt sind. Kreisbewegungen und Gleichgewichtsstörungen, wie sie in dieser Arbeit beobachtet wurden, sind allerdings in der mir zugänglichen Literatur nirgends beschrieben. Ataxie wird in der Literatur bei Hunden erwähnt (FRIEDHOFF, 1981).

Unter den Hauskaninchen der Gruppe 1, bei denen Torticollis beobachtet wurde (10 Fälle: Nr. 7-16) gab es insgesamt 7 Fälle mit exitus letalis oder krankheitsbedingter Euthanasie (Nr. 10-16). Die Mortalitätsrate bei Kaninchen mit diesem Symptom (70 %) stimmt also mit der Beschreibung von PETRI (1969) überein.

ZNS-Störungen ohne Torticollis gab es nur bei 2 serologisch E. cuniculu-positiven Hauskaninchen mit klinischen Symptomen. Dies waren Kreisbewegungen und Gleichgewichtsstörungen bei Fall Nr. 1 und Hinterhandlähmung und Hyperästhesie bei Fall Nr. 6 wie sie COX u. Mitarb. (1972) auch beschreiben.

Bei den eigenen Untersuchungen wurde Opisthotonus nicht beobachtet. Er könnte allerdings in Einzelfällen als Begleiterscheinung bei Torticollis aufgetreten und nicht als Einzelsymptom gewertet worden sein. Während COX u. Mitarb. (1972) und LÖLIGER (1985) dem Opisthotonus bei der Encephalitozoonose eine gewisse Bedeutung beimessen, konnte dieser als Einzelsymptom bei den vorliegenden Untersuchungen nicht beobachtet werden.

Nystagmus (Nr. 1, 7, 8, 13, 15, 16) sowie Mydriasis (Nr. 7 und 13) konnte in allen Fällen zusammen mit Erscheinungen des ZNS-Symptomenkomplexes beobachtet werden, obgleich auch diese Symptome in der mir zugänglichen Literatur nicht erwähnt werden. Meines Erachtens können beide Symptome als Begleiterscheinungen dieses Komplexes betrachtet werden und möglicherweise trat in diesen Fällen Opisthotonus auch mit auf, dem aber nicht so große Bedeutung beigemessen wurde, wie dies oben genannten Autoren tun.

Einer durch E. cuniculi verursachten chronischen Nierenentzündung, wie sie von COX u. Mitarb. (1972) beschrieben wird, könnte man die klinischen Symptome Polydipsie und Polyurie zuordnen. Diese Symptome wurden bei 4 serologisch E. cuniculi-positiven Hauskaninchen der Gruppe 1, wie ISENBÜGEL u. FRANK (1985) beschreiben, festgestellt. In 2 Fällen (Nr. 2 und 7) gab es keine histologischen Befunde, in 2 anderen Fällen (Nr. 13 und 17) wurde anhand des histologischen Befundes eine chronische Nephritis bestätigt. Diesen Fällen stehen jedoch 3 andere Fälle gegenüber (Nr. 1, 14, 15), in denen pathologische Nierenveränderungen ohne Polydipsie festgestellt wurden. Eine chronische Nephritis, die durch diesen Parasiten verursacht wird, muß m. E. aber nicht unbedingt von einer Polydipsie oder anderen klinischen Symptomen einer Nierenerkrankung begleitet werden.

Der Zusammenhang zwischen der Encephalitozoonose und verschiedenen Formen der Haarkleidveränderung (WILSON, 1979) scheint noch nicht endgültig geklärt zu sein. In der vorliegenden Arbeit steht einem Fall mit Haarbruch (Nr. 17: IFAT-Serumtiter 1 : 16384 mit exitus letalis) ein anderer Fall mit Haarbruch und extremer bilateraler Fellverfärbung (Nr. 2: IFAT-Serumtiter 1 : 512; Ausgang der Erkrankung ist unbekannt) gegenüber.

Neben den hier erwähnten mehr oder weniger charakteri-

stischen Symptomen für eine Encephalitozoonose werden auch noch einige "unspezifische" Krankheitserscheinungen bei serologisch E. cuniculi-positiven Hauskaninchen der Gruppe 1 nicht seltener als bei serologisch E. cuniculi-negativen Tieren derselben Gruppe beobachtet, nämlich: Konjunktivitis, Otitis externa und "Schnupfen". Solche Krankheitserscheinungen sind also nicht charakteristisch für die Encephalitozoonose; die Otitis externa kommt als Differentialdiagnose in Frage.

Das Allgemeinbefinden der Hauskaninchen mit einem positiven E. cuniculi-Antikörpertiter war nur in etwa einem Drittel der untersuchten Fälle sichtbar gestört (Nr. 6, 7, 9, 12, 14, 15, 17). Demgegenüber wiesen 18 von 25 serologisch E. cuniculi-negativen Hauskaninchen der Gruppe 1 Inappetenz auf. Dieses Symptom kommt bei sehr vielen Krankheiten vor, wie z. B. bei 4, durch Zahnanomalie verursachten Fällen (Nr. 23, 26, 32, 37) und muß nicht unbedingt mit einer Encephalitozoonose zu tun haben.

Bei jenen serologisch E. cuniculi-positiven Hauskaninchen der Gruppe 1 (Nr. 7, 8, 12), die mehrmals vorgestellt wurden und bereits bei der 1. Vorstellung typische Krankheitserscheinungen der Encephalitozoonose aufwiesen, lassen sich schon anhand der klinischen Vorgeschichte Vermutungen über die Krankheitsdauer anstellen. Im Fall Nr. 8 wurde das Kaninchen im Abstand von etwa 3 Monaten, im Fall Nr. 12 im Abstand von ca. 1 Jahr und im Fall Nr. 7 im Abstand von ca. 3 Jahren wieder vorgestellt. In allen 3 Fällen wurde die Diagnose durch die serologische Untersuchung und im Fall Nr. 8 auch noch durch den Intrakutantest bestätigt, sodaß eine Krankheitsdauer über Monate bzw. Jahre angenommen werden konnte, ohne daß sich das Krankheitsbild in dieser Zeit wesentlich verändert hat.

Intrakutan- oder Hauttest

Aus tierartlichen Gründen wurde der Intrakutantest am Ohr durchgeführt. Grundsätzlich hat sich dieser Test insofern bewährt, als einem positiven IFAT-Ergebnis ein schwach positives (Nr. 3, 8, 11) bzw. positives (Nr. 9, 16) Ergebnis des Intrakutantests entsprach, das gegebenenfalls auch durch pathologisch-anatomischen und/oder histologischen Befund bestätigt wurde.

Eine soweitgehende Differenzierung der spezifischen individuellen Reaktionen beim Intrakutantest, wie sie PAKES u. Mitarb. (1972) beschrieben haben, scheint mir nicht notwendig zu sein, da m. E. die üblichen Beurteilungskriterien (Dickenzunahme, Hyperämie und Schwellung des hyperämischen Bereiches) ausreichen, um eine positive Reaktion bei diesem Test zu erkennen. Aus rein experimentellen Gründen wurde bei einem Tier (Nr. 13) die Bauchwand als Teststelle gewählt; an dieser Stelle erwies sich jedoch die Durchführung des Intrakutantests als technisch schwieriger als am Ohr. Aber auch in diesem Fall zeigte sich eine schwach positive Reaktion. In den Fällen Nr. 4 und 5 war eine besonders deutliche Reaktion zu beobachten.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen eindeutig, daß der Intrakutantest eine brauchbare, zusätzliche diagnostische Maßnahme bei der Encephalitozoonose ist.

Histologie

In der vorliegenden Arbeit wurden die positiven Ergebnisse serologischer Untersuchungen auf E. cuniculi in allen 11 Fällen (Nr. 1, 4, 5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17), wo das Organmate-

rial der Tiere für eine pathologisch- anatomisch und histologische Untersuchung zur Verfügung stand, durch den histologischen Befund bestätigt. Das steht im Einklang mit den Ergebnissen mehrerer Untersuchungen an spontan mit E. cuniculi infizierten Kaninchen (COX u. GALLICHO, 1977, 1978; WALLER, 1977; SCHARMANN u. Mitarb., 1986; KUNSTÝŘ u. Mitarb., 1986a), bei denen serologisch positive Ergebnisse mit dem histologischen Befund gut übereinstimmen. Die Erfahrungen von PAKES u. Mitarb. (1984) hinsichtlich Histologie haben sich in meiner Arbeit nicht bestätigen lassen. Im Gegensatz zur Meinung von LEV (1982) erbrachte bei den vorliegenden Untersuchungen 1 serologisch E. cuniculi-negatives Hauskaninchen (Nr. 23) auch histologisch keine Anhaltspunkte für eine E. cuniculi-Infektion.

Parasitennachweis im Urin

Die zahlenmäßig größte Gruppe der untersuchten Kaninchen bestand aus spontan infizierten Hauskaninchen, bei denen sich der Zeitpunkt der Erstinfektion nur selten genau bestimmen läßt. In den meisten Fällen der Gruppe 1 scheint der Vorstellung des Patienten eine länger andauernde Krankheitsphase vorausgegangen zu sein. Deshalb war ein direkter Parasitennachweis im Urin kaum möglich, da E. cuniculi-Sporen zumeist nur zwischen dem 31. und 63. Tag p. i. im Urin ausgeschieden werden, wie COX u. Mitarb. (1979) beschrieben haben.

Serologie

Der "klassische" IFAT, der sich als serologisch-diagnostische Methode für einen indirekten Parasitennachweis bewährt hat (CHALUPSKÝ u. Mitarb., 1971; COX u. Mitarb., 1972; CHALUPSKY u. Mitarb., 1973) wurde in der vorliegenden Arbeit für eine durchgehende Untersuchung aller 339 Kaninchen unterschiedlicher Herkunft auf E. cuniculi-Antikörper verwendet.

In Tab. 6 und 7 wird der Versuch unternommen, die Symptomatik der Encephalitozoonose und den Krankheitsverlauf in Zusammenhang mit den IFAT-Serumtitern von E. cuniculi zu bringen. Als Untergruppe A der Gruppe I werden hier die Hauskaninchen Nr. 6 - 9, als Untergruppe B die Hauskaninchen Nr. 10 - 16 bezeichnet.

Fallbeschreibung

Bei dem Hauskaninchen Nr. 1 mit charakteristischen klinischen Erscheinungen und einem histologischen Befund für E. cuniculi hatte man einen höheren Serumtiter auf E. cuniculi (hier 1 : 256) oder T. gondii (1 : 128) in der einen oder anderen Richtung erwartet. Daß dem nicht so ist, könnte man nur damit erklären, daß bei dem schon 6 Jahre alten Kaninchen ein altersbedingtes niedrigeres Antikörperniveau bestand.

Beim Hauskaninchen Nr. 2 (IFAT-Serumtiter auf E. cuniculi 1 : 512, Serumuntersuchung des gleichen Serums in ca. 4 Monaten 1 : 64) fand man klinisch Polydipsie und extreme Fellverfärbung, sodaß hier nicht von einer latenten Erkrankung ohne klinische Symptome gesprochen werden kann. Es fehlen jedoch Krankheitserscheinungen des ZNS, wie sie bei einer E. cuniculi-Infektion zu erwarten sind. In diesem Fall ist also die Symptomatik unklar. Die histologische Untersuchung wurde nicht durchgeführt, sodaß in diesem Fall keine klare Aussage über eine E. cuniculi-Infektion gemacht werden kann. Der niedrige Titer in der wiederholten Untersuchung des Serums ist wohl auf technische Fehler zurückzuführen.

Die Fälle Nr. 3, 4 und 5 (Muttertier, IFAT-Serumtiter 1 : 512 und 2 Jungtiere, IFAT-Serumtiter je 1 : 1024; T.gondii IFAT-Serumtiter aller 3 Tiere negativ) zeigten trotz der serologisch E. cuniculi-positiven Serumtiter keine klinischen Erscheinungen. Man könnte sie deshalb als latente Fälle betrachten.

Alle 4 Hauskaninchen der Untergruppe A (Nr. 6, 7, 8 und 9) hatten IFAT-Serumtiter E. cuniculi von je 1 : 1024. Abgesehen vom Fall Nr. 6, der eine Hyperästhesie und Hinterhandlähmung als einzige Krankheitserscheinungen aufwies, zeigen alle diese Tiere Torticollis. Die Krankheitsdauer lag in allen 4 Fällen der Untergruppe A zwischen einigen Monaten und Jahren, sodaß diese Fälle als chronisch mit gewissen Überlebenschancen (insbesondere Nr. 7) betrachtet werden könnten. Der weitere Verlauf konnte leider nicht mehr weiter verfolgt werden, da das Tier Nr. 6 zu Hause starb und Nr. 7, 8, 9 nicht mehr vorgestellt wurden.

Alle 7 Kaninchen der Untergruppe B (Nr. 10-16 ; IFAT-Serumtiter E. cuniculi zwischen 1 : 1024 und 1 : 4096; IFAT-Serumtiter T.gondii in allen Fällen negativ) hatten Torticollis, der in 5 Fällen (Nr. 10, 11, 12, 15, 16) von Rotation um die Körperlängsachse begleitet wurde. Die zu dieser Untergruppe gehörenden Fälle können als typisch für eine plötzlich aufgetretene Encephalitozoonose mit charakteristischer Symptomatik (ZNS-Symptomenkomplex), akutem Krankheitsverlauf und letalem Ausgang betrachtet werden.

Eine latent bzw. chronisch verlaufende Encephalitozoonose ließ sich anhand eines wiederholten serologischen E. cuniculi-Antikörpernachweises mit Hilfe des IFAT nicht nur im Fall Nr. 17, sondern auch in den Fällen Nr. 4, 5, 8, 9 indirekt diagnostizieren. Der Abstand zwischen 2 positiven IFAT Ergebnissen auf E. cuniculi betrug nämlich je etwa 3 Wochen in den Fällen Nr. 4 und 5 (Serum-

titer je 1 : 1024), je etwa 10 Wochen in den Fällen Nr. 8 und 9 (Serumtiter je 1 : 1024) und etwa 8 Monate im Fall Nr. 17 (Serumtiter je 1 : 16384). In allen 5 Fällen lassen die IFAT-Ergebnisse eine anhaltende E.cuniculi-Infektion während des ganzen Zeitraums zwischen 2 Blutentnahmen vermuten. Im Fall Nr. 8 wurde diese Vermutung auch noch durch den Intrakutantest bestätigt.

Die Kaninchen der Gruppe 5 (Wildkaninchen) waren entweder bereits verendet, eingesammelt oder noch lebend, aber in einem stark geschwächtem Zustand aufgefunden worden (Myxomatose-Epizootie). Unter diesen Umständen wurde ein IFAT-Serumtiter von 1 : 16 (3 Fälle: Nr. 222, 224, 227) als fraglich interpretiert, um möglichst alle Fälle mit Encephalitozoonose-Verdacht zu erfassen.

Was die 20 serologisch E. cuniculi-schwach positiven Wildkaninchen der Gruppe 5 (IFAT-Serumtiter zwischen 1 : 32 und 1 : 128) betrifft, so ist es sehr wahrscheinlich, daß diese Kaninchen an Myxomatose und nicht an Encephalitozoonose gestorben sind. In den 5 eindeutig serologisch E. cuniculi-positiven Fällen (Nr. 232, 244, 271, 283, 305 ; Serumtiter je 1 : 512) könnte Encephalitozoonose die Grundkrankheit gewesen sein. Unter den vorliegenden Umständen konnte jedoch diese Frage nicht endgültig geklärt werden, da wegen des meist schon beginnenden Fäulnisprozesses keine weiterführenden Untersuchungen mehr durchgeführt werden konnten.

Serologische Untersuchungen beim Kaninchen sind leicht durchführbar, weil sehr wenig Blut gebraucht wird und die anatomischen Verhältnisse eine recht unproblematische Blutgewinnung ermöglichen. Der IFAT läßt sich leicht durchführen, die Ergebnisse dieses Tests sind klar und deutlich ablesbar.

Als Vergleichsmethode wurde hier der Intrakutantest verwendet.

Bei akutem Krankheitsverlauf zeigten sich in allen serologisch untersuchten Fällen (ausgenommen Nr. 1) deutlich positive IFAT-Serumtiter (von 1 : 1024 aufwärts). Es scheint außerdem ein Zusammenhang zwischen dem ZNS-Symptomenkomplex und dem E. cuniculi-Antikörperniveau der untersuchten Tiere zu bestehen.

Aus den vorliegenden Untersuchungen geht hervor, daß bei Hauskaninchen mit klinischen Symptomen (Gruppe 1) einer E. cuniculi-Infektion so gut wie keine Diskrepanz zwischen den positiven serologischen Ergebnissen, dem Intrakutantest und dem pathologisch-anatomischen und histologischen Befund vorliegt.

Differentialdiagnose

In den Fällen mit klinischen Symptomen, die sowohl der Encephalitozoonose als auch der Toxoplasmose zugerechnet werden können (was insbesondere ZNS-Störungen betrifft) erscheint es als zweckmäßig, eine Untersuchung mit Hilfe des IFAT nicht nur auf E. cuniculi-Antikörper, sondern auch auf T.gondii-Antikörper durchzuführen. Lassen sich dabei Serumantikörper der einen oder anderen Art im Blut des Kaninchens nachweisen, so kann mit großer Wahrscheinlichkeit eine differentialdiagnostische Trennung zwischen beiden Parasitosen am lebenden Tier vorgenommen werden.

Die Hauskaninchen Nr. 2 - 16 waren serologisch E. cuniculi-positiv, gleichzeitig serologisch T.gondii-negativ, was eine Encephalitozoonose vermuten und eine Toxoplasmose ausschließen läßt, während beim Zuchtkaninchen Nr. 125 (serologisch E. cuniculi-negativ, gleichzeitig aber T.gondii-positiv) das Gegenteil der Fall zu sein scheint. Etwas komplizierter ist die Situation in den Fällen, wo entweder beide IFAT-Ergebnisse positiv (Nr. 1, 17)

oder aber beide gleichzeitig negativ sind, obgleich ZNS-Symptome vorlagen (Nr. 19). In solchen Fällen läßt sich - wenn überhaupt - eine endgültige differentialdiagnositsche Entscheidung nur anhand einer histologischen Untersuchung treffen.

Unter 17 serologisch E. cuniculi-positiven Hauskaninchen der Gruppe 1 mit klinischen Symptomen wiesen 2 Tiere (Nr. 1 und 17) schwach positive T.gondii-Serumtitere auf (in beiden Fällen je 1 : 128). Im Fall Nr. 1 wurden klinische ZNS-Störungen beobachtet (Gleichgewichtsstörungen und Kreisbewegungen), die sowohl an eine Encephalitozoonose als auch an eine Toxoplasmose denken lassen könnten. Der IFAT erbrachte in diesem Fall einen Serumtitere von 1 : 256 für E. cuniculi und von 1 : 128 für T.gondii. Dieses etwa gleich hohe Serumantikörperniveau gegen beide Parasiten bei Kaninchen Nr. 1 läßt zunächst keinen Schluß zu. Der Fall verlief akut und endete mit einer Euthanasie. Der histologische Befund entsprach zwar dem späten Bild einer Encephalitozoonose (gemischt-zellige Meningoencephalochoroiditis mit granulomatösen Herden und Gliaknötchen), schließt aber eine Toxoplasmose nicht ganz aus. Es wurden in diesem Fall aber weder Toxoplasma-Zysten noch E. cuniculi-Sporen nachgewiesen.

Die sehr eigenartige und bis zum letzten Krankheitsstadium sehr verschwommene Symptomatik im Fall Nr. 17 spricht weniger für eine Toxoplasma-Infektion, auch wenn ein positiver T.gondii-Antikörpertiter (IFAT 1 : 128) vorlag. Der außerordentlich hohe IFAT-Serumtitere bei Fall Nr. 17 für E. cuniculi (1 : 16384) läßt eher eine massive Infektion mit E. cuniculi vermuten. Der Fall verlief chronisch und endete mit exitus letalis. Die histologische Untersuchung ergab Befunde, die für eine Encephalitozoonose sprechen, wenn auch Parasiten selbst nicht nachgewiesen wurden.

Das Hauskaninchen Nr. 19 wies klinisch ausgeprägte ZNS-Störungen auf (Gleichgewichtsstörungen und Kreisbewegungen , Zuckungen, rennt gegen die Wand), die auch an eine Toxoplasmose denken lassen könnten. Dieser Fall wurde mit Hilfe des IFAT nicht nur auf E. cuniculi sondern auch auf T.gondii-Antikörper untersucht und erwies sich bei beiden Tests als serologisch negativ. Somit kann hier keine endgültige Diagnose gestellt werden, da weder ein Erregernachweis noch die Feststellung eines positiven Antikörpertiters möglich war. Eine histologische Untersuchung konnte nicht durchgeführt werden, weil das Tier nicht mehr vorgestellt wurde.

Das Zuchtkaninchen Nr. 125 hatte genau wie das Hauskaninchen Nr. 1 Gleichgewichtsstörungen und machte Kreisbewegungen. Dieses Tier war serologisch negativ in Bezug auf E. cuniculi, wohl aber serologisch positiv auf T.gondii (Serumtiter 1 : 512). Es handelt sich in diesem Fall sehr wahrscheinlich nicht um eine Encephalitozoonose sondern um eine Toxoplasmose, die vom klinischen Bild her nicht von einer Encephalitozoonose zu unterscheiden ist. Leider war es in diesem Fall nicht möglich, näheres über den weiteren Krankheitsverlauf und Ausgang der Erkrankung zu erfahren, weil das Tier auch nicht mehr vorgestellt wurde.

Wie bereits erwähnt, wurde unter den serologisch E. cuniculi-positiven Hauskaninchen der Gruppe 1 mit klinischen Symptomen in 10 Fällen (Nr. 7 -16) Torticollis beobachtet, wobei in einem einzigen Fall (Nr. 14) zwei verschiedene Diagnosen in Frage kamen (KUNSTÝŘ u. Mitarb., 1986a). In diesem Fall traten nämlich gleich mehrere Krankheitserscheinungen unterschiedlicher Natur auf, darunter Torticollis und Otitis externa. Letztere könnte zwar auf Ohrträude hinweisen, diese Diagnose wurde jedoch eindeutig ausgeschlossen. Demgegenüber wurde bei diesem Fall mit Hilfe des IFAT

ein positiver E. cuniculi-Antikörpernachweis (Serumtiter 1 : 4096) erbracht und anhand des histologischen Befundes bestätigt. Es ist also zu vermuten, daß das Tier Nr. 14 an Encephalitozoonose erkrankt war.

Für eine Pasteurella-Infektion (KUNSTÝŘ u. Mitarb., 1986a) gab es bei keinem der untersuchten Fällen der Gruppe 1 Anhaltspunkte.

Therapieversuche und Bestandsanierung

Bei einigen serologisch E. cuniculi-positiven Hauskaninchen der Gruppe 1 mit klinischen Symptomen (vorwiegend mit ZNS-Störungen; Nr. 6, 7, 8, 12) wurden Therapie-Versuche von verschiedenen Tierärzten mit Cortison-Vitaminpräparaten und Infusionslösungen durchgeführt. In allen diesen Fällen trat vorübergehende Besserung ein, die in einem Fall (Nr. 7) nachhaltig zu sein schien (etwa 3 Jahre ohne klinisch offensichtlichen Rückfall). Aber auch in diesem Fall kam es letzten Endes zu einem erneuten Krankheitsausbruch. Dazu ist grundsätzlich zu bemerken, daß dies keine auch annähernd gezielte Therapie gegen die E. cuniculi sein kann und es muß KUNSTÝŘ u. Mitarb. (1986a) zugestimmt werden, daß es bis heute keine wirkungsvolle Therapie gegen die E. cuniculi gibt.

Andererseits scheint es doch möglich zu sein, E. cuniculi-freie Kaninchenbestände zu erhalten (SCHARMANN u. Mitarb., 1986), was sich am Beispiel der Gruppe 2 (Versuchskaninchen) verfolgen läßt, in der alle 30 Tiere (Nr. 43 - 72) serologisch E. cuniculi-negativ waren. Dies weist darauf hin, daß in einer ordnungsgemäßen Haltung mit Zuchtauslese die Gefahr einer Infektion mit E. cuniculi wesentlich geringer ist, als bei "Hauskaninchen", deren Herkunft schon in den wenigsten Fällen bekannt ist

und die somit evt. infiziert übernommen werden können.

Die vorliegenden Untersuchungen haben ergeben, daß mit Hilfe der Serologie und dem Intrakutantest die klinische Diagnostik wesentlich verbessert werden kann und differentialdiagnostische Probleme besser gelöst werden können.

Es hat sich gezeigt, daß in so gut wie allen klinisch verdächtigen Fällen positive serologische Befunde bestanden und der Intrakutantest deutlich positiv ausfiel. Leider war es auf Grund der Mentalität der Kaninchenbesitzer nicht in jedem Fall möglich, die Diagnostik umfassend zu Ende zu führen, da viele der Tiere nicht mehr vorgestellt wurden. In anderen Fällen waren die Krankheitserscheinungen bereits bei der 1. Vorstellung so schwer, daß die Tiere vor Beendigung aller diagnostischen Maßnahmen starben. Auch in diesen Fällen wurden leider nicht alle Tiere zur Sektion abgeliefert. Abgesehen davon bereitet aber die klinische Diagnostik der Encephalitozoonose mit den vorliegenden überprüften Zusatzuntersuchungen (Serologie, Intrakutantest) keine Schwierigkeiten mehr.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden alle Untersuchungen ausschließlich an gesunden oder natürlich infizierten Haus- und Wildkaninchen durchgeführt. In erster Linie wurden 42 Hauskaninchen (Heimtiere in Einzelhaltung) mit verschiedenartigen Symptomen klinisch untersucht. Die klinische Untersuchung unter Verwendung eines Fragebogensvordruckes erfolgte nach den Gesichtspunkten der klinischen Propädeutik mit besonderer Beachtung des ZNS. 12 untersuchte Kaninchen zeigten ausgeprägte ZNS-Störungen, allen voran den Torticollis (10 Fälle), als ein Komplex von Krankheiterscheinungen, der überwiegend eine Encephalitozoonose als Ursache vermuten ließ.

Außerdem wurde das Blut dieser Tiere mit Hilfe des Immunofluoreszenztests (IFAT) auf E. cuniculi-Antikörper untersucht. 17 Tiere erwiesen sich dabei als serologisch-positiv. Bei akutem Krankheitsverlauf zeigten sich in fast allen Fällen deutlich positive IFAT-Serumtiter (von 1 : 1024 aufwärts). Es scheint außerdem ein Zusammenhang zwischen dem ZNS-Symptomenkomplex und dem E. cuniculi-Antikörperniveau im Blut der untersuchten Kaninchen zu bestehen.

Als weiteres Untersuchungsmaterial dienten je eine Gruppe von 30 Versuchskaninchen, 90 Zuchtkaninchen, 22 Schlachtkaninchen und 155 Wildkaninchen (alle an Myxomatose erkrankt). Die Tiere dieser 4 Gruppen wurden ebenfalls mit Hilfe des IFAT auf E. cuniculi-Antikörper sowie stichprobenweise auf T.gondii-Antikörper untersucht.

Bei 8 serologisch E. cuniculi-positiven Hauskaninchen wurde der Intrakutantest ebenfalls als diagnostisches Nachweismittel herangezogen. Die Ergebnisse des Intrakutantests ent-

sprechen in allen 8 Fällen den serologischen Befunden.

Die Ergebnisse der klinischen Diagnostik wurden in 11 serologisch E. cuniculi-positiven Fällen durch den histologischen Befund bestätigt.

Aus den vorliegenden Untersuchungen geht hervor, daß bei Hauskaninchen mit klinischen Symptomen einer E. cuniculi- Infektion so gut wie keine Diskrepanz zwischen den positiven serologischen Ergebnissen, dem Intrakutantest und dem pathologisch-anatomischen und histologischen Befund vorliegt.

15 mit Hilfe des IFAT untersuchte Hauskaninchen mit klinischen Symptomen waren serologisch E. cuniculi-positiv und T.gondii-negativ. Bei 2 Hauskaninchen (beide E. cuniculi-positiv und T.gondii-negativ) ließ der histologische Befund eher an eine Encephalitozoonose als an eine Toxoplasmose denken. In 2 anderen Fällen (Hauskaninchen, E. cuniculi- und T.gondii-negativ , obgleich ZNS-Störungen vorlagen; Zuchtkaninchen, E. cuniculi-negativ, wohl aber T.gondii-positiv) konnte keine endgültige Aussage getroffen werden.

Bei einem serologisch E. cuniculi-positiven Hauskaninchen mit klinischen Symptomen wurde Otitis externa beobachtet. Differentialdiagnostisch ergaben sich jedoch keine Anhaltspunkte für eine Ohrräude bzw. Pasteurellose. Die Encephalitozoonose wurde hingegen durch den indirekten Parasitennachweis (IFAT-u. Intrakutantes positiv) und die Histologie bestätigt.

Serologische Untersuchungen beim Kaninchen sind leicht durchführbar. Dies betrifft auch den IFAT, dessen Ergebnisse klar und deutlich ablesbar sind.

Die klinische Diagnostik der Encephalitozoonose kann mit Hilfe der Serologie (IFAT) und dem Intrakutantest wesent-

lich verbessert werden. Unter den in dieser Arbeit angeführten Aspekten bereitet sie keine Schwierigkeiten mehr.

Summary

A contribution to the diagnosis of Encephalitozoonosis (Nose-matosis) in rabbits; Comparison of direct and indirect serological tests

The investigation object in this paper were healthy and naturally infected domestic and wild rabbits. The principal group consisted of 42 domestic rabbits with various symptoms, submitted to a clinical examination. A special inquiry formular was used for clinical examination which was carried out according to the principles of veterinary clinical diagnosis, paying particular attention to the central nervous system. 12 examined rabbits showed evident central nervous disturbances, first of all torticollis (10 cases); encephalitozoonosis may well be supposed to be the principal cause of this symptoms-complex.

Besides, the blood of these animals was examined by means of the IFAT in order to detect E.cuniculi antibodies. 17 animals proved to be serologically positive. Almost all cases with acute disease process showed clearly positive IFAT serum-titers (1 : 1024 and above). Besides, it seems to be a correlation between the central nervous symptoms-complex and E. cuniculi antibody level in the examined blood.

Further investigation-material consisted of 4 groups- 30 laboratory-rabbits, 90 breed-rabbits, 22 meat-rabbits and 155 wild-rabbits (with infection myxomatosis). The animals of these 4 groups were also tested by means of the IFAT in order to detect E. cuniculi antibodies (besides, a few of them were tested in order to detect T.gondii antibodies too).

A further diagnostic procedure, i.e. the intradermal-test, was applied to 8 domestic-rabbits which proved to be E. cuniculi-positive serologically. In all 8 cases, the intrader-

mal-test brought results in conformity with those of the serological-test.

In 11 cases which proved to be E. cuniculi-positive serologically, the results of clinical diagnostics were confirmed histologically.

The investigations described in this paper stated that domestic rabbits with clinical symptoms of an E. cuniculi infection show almost no discrepancy between a positive serology, intradermal-test and the outcome of pathological-anatomic and histological analysis.

15 domestic rabbits with clinical symptoms which were serologically tested by means of the IFAT, proved to be both E. cuniculi-positive and T.gondii-negative. 2 domestic rabbits were both E. cuniculi and T. gondii-positive; in both cases, the outcome of histological analysis was in favour of an encephalitozoonosis rather than of a toxoplasmosis. In 2 other cases (a domestic rabbit was both E. cuniculi and T.gondii-negative in spite of central nervous disturbances; a breed rabbit proved to be E. cuniculi-negative but, on the other hand, it was T.gondii-positive) it was impossible to make a definitive diagnostic statement.

A domestic rabbit with clinical symptoms which was E. cuniculi-positive serologically, showed an Otitis externa, but there proved to be no differential diagnostic evidence in favour of ear mange or pasteurellosis. On the contrary, encephalitozoonosis was confirmed by means of indirect parasite detection (positive IFAT and intradermal-test) and histologically.

Serological tests of rabbits can be carried out without any difficulties. This is particularly true concerning the IFAT as the results of this test can be read clearly.

The clinical diagnosis of encephalitozoonosis can be essentially improved due to serological methods (IFAT) and the intradermal-test. Under the aspects displayed in this paper, it does not present any more difficulties.

LITERATURVERZEICHNIS

AKAO, S. (1969):

Studies on the ultrastructure of *Nosema cuniculi*.

Jap. J. Parasitol. 18 8-20

ARNESEN, K. and K. NORDSTOGA (1977):

Ocular encephalitozoonosis (nosematosis) in blue foxes.

Polyarteritis nodosa and cataract.

Acta ophtal. 55 641-651

BARKER, R.J. (1974):

Studies on the life cycle and transmission of *Encephalitozoon cuniculi*.

Thesis of the Univ. of London

BARNETT, R.N. J.G. HULL, V. VORTEL, H. KRALOVE and

J. SCHATZ (1969):

Pneumocystis carini in lymphnodes and spleen.

Arch. Pathol. 88 175-180

BASSON, P.A. and R.M. McCULLY (1966):

Nosematosis. Report of a canine case in the Republic of South Africa.

J.S. Afr. Med. Assoc. 37 3-9

BERGQUIST, N.R., G. STINTZING, L. SMEDMAN, T. WALLER and
T. ANDERSSON (1984):

Diagnosis of encephalitozoonosis in man by serological tests.
Brit. Med. J. 288 902

BIOCCA, E. (1949):

Osservazioni sulla posizione sistematica del Toxoplasma.
Parassitologia (Roma) 10 73-92

BISMANIS, J. E. (1970):

Detection of latent murine nosematosis and growth of Nosema
cuniculi in cell cultures.
Can. J. Microbiol. 16 237-242

BLAZĚK, K., KOCZKOVÁ I., LÁVIČKA, M., VÁVRA, J. und
STEHLÍK, M., (1972):

Nosematosis (Encephalitozoonosis) bei Karnivoren.
Verhandlungsber. des XIV. Intern. Sympos. über die Erkrank-
ungen der Zootiere. Wroclaw (Breslau) 14 369-371

BROWN, R.J., D.K. HINKLE, W.P.TREVETHAN, U.L. KUPPER and
A.E. McKEE (1973):

Nosematosis in a squirrel monkey.
J. Med. Primatol. 2 114-123

BRYGOO, E.R. et P. SUREAU (1962):

Encephalitozoon et Toxoplasma.
Inst. Pasteur Madagascar, Tananarive 127-131

BYWATER, J.E. (1979):

Is encephalitozoonosis a zoonosis ?

Lab. Anim. 13 149-151

BYWATER, J.E. and B.S. KELLETT (1978):

The eradication of Encephalitozoon from a specific-pathogen-free rabbit colony.

Lab. Anim. 28 402-404

CALI, A. (1970):

Morphogenesis in the genus Nosema.

Proc. 4th Int. Colloquim on Infect. Pathology 431-438

Maryland (USA)

CAMPBELL, W.G. (1972):

Ultrastructure of Pneumocystis in human lung, life cycle in human pneumocystis.

Arch. Pathol. 93 312-324

CANNING, E.U. (1965):

An unusually heavy natural infection of Nosema cuniculi in a laboratory rat.

Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 59 371

CANNING, E.U. (1977):

Microsporidia. In: KREIER, J.P. (ed.) Parasitic protozoa.

Acad. Press, New York

CHALUPSKÝ, J., P. BEDRNÍK and J. VÁVRA (1971):

The indirect fluorescent antibody test for *Nosema cuniculi*.

J. Protozool. 18 Suppl. 177

CHALUPSKÝ, J., P. JENSKÝ, P. BEDRNÍK and J. VÁVRA (1972):

Multiple sclerosis and *Encephalitozoon cuniculi*.

J. Protozool. 19 Suppl. 76

CHALUPSKÝ, J., J. VÁVRA and P. BEDRNÍK (1973):

Detection of antibodies to *Encephalitozoon cuniculi* in rabbits by the indirect immunofluorescent antibody test.

Folia parasitol. (Praha) 20 281-284

CHALUPSKÝ, J., J. VÁVRA and P. BEDRNÍK (1979):

Encephalitozoonosis in laboratory animals- a serological survey.

Folia parasitol. (Praha) 26 1-8

CONNOR, D.H., A.J. STRANO and R.C. NEAFIE (1974):

Nosema- a recently recognized pathogen of man.

Lab. Anim. Invest. 30 371

COWDRY, E.V. and F.M. NICHOLSON (1924):

Meningoencephalitis lesions and protozoonlike parasites.

J. Am. Med. Assoc. 82 545

COX, J.C., N.B. WALDEN and R.C. NAIRN (1972):

Presumptive diagnosis of *Nosema cuniculi* (in rabbits) by immunofluorescence.

Res. Vet. Sci. 13 595

COX, J.C. and D. PYE (1975):

Serodiagnosis of nosenmatosis by immunofluorescence using cell-culture- grown organisms.

Lab. Anim. 9 297-304

COX, J.C. and H.A. GALLICHIO (1977):

Anevaluation of indirect immunofluorescence in the serological diagnosis of Nosema cuniculi infection.

Res. Vet. Sci. 22 50-52

COX, J.C. and H.A. GALLICHIO (1978):

Serological and histological studies on adult rabbits with recent naturally acquired encephalitozoonosis.

Res. Vet. Sci. 24 260-261

COX, J.C., C. HAMILTON and H.D. ATTWOOD (1979):

An investigation of the route and progression of Encephalitozoon cuniculi in adult rabbits.

J. Protozool. 26 260-265

COX, J.C. and I. ROSS (1980):

A serological survey of Encephalitozoon cuniculi infection in the wild rabbit in England and Scotland.

Res. Vet. Sci. 28 396

COX, J.C., D. PYE, J.W. EDMONDS and R. SHEPHERD (1980):

An investigation of *Encephalitozoon cuniculi* in the wild rabbit
Oryctolagus cuniculus in Victoria, Australia.

J. Hyg. 82 295-300

COX, J.C., R. HORSBURGH and D. PYE (1981):

Simple diagnostic test for antibodies to *Encephalitozoon*
cuniculi based on enzyme immunoassay.

Lab. Anim. 25 41-43

FLATT, R.E. and S.J. JACKSON (1971):

Renal nosematosis in young rabbits.

Pathol. Vet. 6 492-497

FRANK, W. (1976)

Parasitologie.

Verlag E. Ulmer

FRIEDHOFF, K.T. (1981):

Eingeschleppte oder selten diagnostizierte Protozoen- und
Rickettsieninfektionen der Hunde und Katzen.

Prakt. Tierarzt 62 56-61

GANNON, J.V. (1978):

The immunoperoxidase test diagnosis of *Encephalitozoon*
cuniculi in rabbits.

Lab. Anim. 12 125-127

GOODMANN, D.G. and F.M. GARNER (1972):

Am comparison of methods for determining nosema cuniculi in rabbit urine.

Lab. Anim. Sci. 22 568-572

GORDON, F.B. (1940):

Parasite resembling Encephalitozoon found in a white rat.

Arch. Pathol. 30 824-825

HILGÉNFIELD, M. und Th. HIEPE (1975):

Die Toxoplasmose der verschiedenen Tierarten. In: WILDFÜHR, G., und W. WILDFÜHR (Hrsg.): Toxoplasmose. Ratgeber für Ärzte und Tierärzte.

Verlag G. Fischer, Jena

HOLLISTER, W.S., and E.U. CANNING (1987):

An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for detection of antibodies to Encephalitozoon cuniculi and its use in determination of infections in man.

Parasitol. 94 209-219

HULDT, G. and T. WALLER (1974):

Accidental nosematosis in mice with impaired immunological competence.

Acta. pathol. microbiol. Scand. 82B 451-452

HUNT, R.D., N.W. KING and H.L. FOSTER (1972):

Encephalitozoonosis: evidence for vertical transmission.

J. Infect. Dis. 126 212-214

INNES, J.R.M. and L.Z. SAUNDERS (1962):

Comparative neuropathology.

Acad. Press. New York, p. 484-489

INNES, J.R.M., W. ZEMAN, J.K. FRENKEL and G. BORNER (1962):

Occult endemic encephalitozoonosis of the central nervous system of mice.

J. Neuropathol. Exp. Neurol. 21 519-533

INNES, J.R.M. (1970):

Parasitic infections of the nervous system of animals.

Ann. N. Y. Acad. Sci. 174 1042-1047

ISENBÜGEL, E. und W. FRANK (1985):

Heimtierkrankheiten

E. Ulmer Verlag, Stuttgart

JONES, T.C. (1967):

Pathology of the liver of rats and mice. In: COTSCHIN, E. and

F.J.C. ROE (eds.). Pathology of laboratory rats and mice.

Blackwell Sci. Publ., Oxford and Edinburgh

JORDAN, J. and G. MIRICK (1955):

An infectious hepatitis of undetected origin in mice.

J. Exp. Med. 102 601-603

JUNGHERR, E. (1955):

Encephalitozoon encephalomyelitis in a rabbit.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 127 518

KALYAKIN, V.N. and G.T. AKINSHINA (1970):

O vozmozhnosti razmnozheniya Encephalitozoon cuniculi v kulture kurinykh fibroblastov (Russ.). (The ability of Encephalitozoon to multiply in chick fibroblast culture).

Med. parazitol. (Moskva) 39 647-649

KANEDA, Y. (1969):

Studies on the effect of Endoxan an anti-tumor-substance, to promote the growth of Nosema cuniculi in vivo and in vitro.

Jap. J. Parasitol. 18 295-303

KELLETT, B.S. and J.E. BYWATER (1978):

A modified india- ink immunoreaction for the detection of encephalitozoonosis.

Lab. Anim. 12 59-60

KELLETT, B.S. and J.E. BYWATER (1979):

India-ink immunoreaction for encephalitozoonosis: Phototechnique.

Lab. Anim. 13 197-198

KHANNA, R.S. and P.K. IYER (1971):

A case of *Nosema cuniculi* infection in a goat.

Indian J. Med. Res. 59 993

KOLLER, L.D. (1969):

Spontaneous *Nosema cuniculi* infection in laboratory rabbits.

J. Amer. Vet. Med. Assoc. 155 1108-1114

KÖTSCHÉ, W., G. ZAHN, K. EISENBRANDT und T. KALINOWSKI (1983):

Die Schiefhalskrankheit, eine neue Krankheit des Kaninchens.

In: Das Kaninchen als Modelltier und Züchtungsobjekt.

Tagungsber. d. II. Intern. Kolloquiums. Wilhelm-Pieck-Univ.,

Rostock: S. 129

KUNSTÝŘ, I. and S. NAUMANN (1985):

Head tilt in rabbits caused by pasteurellosis and encephalitozoonosis.

Lab. Anim. 19 208-213

KUNSTÝŘ, I., S. NAUMANN und F.-J. KAUP (1986a):

Torticollis beim Kaninchen: Ätiologie, Pathologie, Diagnose und Therapie.

Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 99 014-019

KUNSTÝŘ, I., L. LEV and S. NAUMANN (1986b):

Humoral antibody response of rabbits to experimental infection with *Encephalitozoon cuniculi*.

Vet. Parasitol. 21 223-232

LAINSON, R., P.C.C. GARNHAM, R. RILICK-KERNDRICK and

R.G. BIRD (1964):

Nosematosis, a Microsporidial infection of rodents and other animals including man.

Brit. Med. J. 2 470-472

LEV, L. (1982):

Untersuchungen von experimentellen und spontanen Encephalitozoon- cuniculi- Infektionen bei Kaninchen mit drei serologischen Methoden.

Diss. Vet. Med., Hannover

LEVADITI, C., S. NICOLAU et R. SCHOEN (1923):

L' étiologie d encéphalite.

CR Hebd. Séanc. Acad. Sci. (Paris) 177 985-988

LEVADITI, C., S. NICOLAU et R. SCHOEN (1924):

L' étiologie de l' encéphalite épizootique du lapin dans ses rapports avec l' étude expérimentale de l' encéphalite léthargique *Encephalitozoon cuniculi*. N. sp.

Ann. Inst. Pasteur (Paris) 38 651-712

LÖLIGER, H.C. (1985):

Kaninchenkrankheiten.

F. Enke Verlag, Stuttgart

LOWRY, D.H., N.J. ROSEBROUGH, A.L. FARR, R.J. RANDALL (1951):

Protein measurement with the Folin phenol reagent.

J. Biol. Chem. 193 165-175

MALHERBE, M. and V. HUNDAY (1958):

Encephalitozoon cuniculi infection of laboratory rabbits and mice in South Africa.

J. S. Afr. Med. Assoc. 29 241-246

MARCUS, P.B., J.J. van der WALT and P.J. BURGER (1973):

Human tumor microsporidiosis.

Arch. Pathol. 95 341-343

MARGILETH, A.M., A.J. STRANO, R. CHANDRA, R. NEAFIE, M. BLUM and R.M. McCULLY (1973):

Disseminated nosematosis in an immunologically compromised infant.

Arch. Pathol. 95 145-150

MATSUBAYSHI, H., T. KOIKE, I. MIKATA, H. TAKEI and

S. MAGIWARA (1959):

A case of Encephalitozoon- like body infection in man.

Arch. Pathol. 67 181-187

MEISER, J., V. KINZEL and O. JIROVEC (1971):

Nosematosis as an accompanying infection of plasmacytoma ascites in Syrian golden hamsters.

Pathol. Mikrobiol. 37 249-260

MOFFAT, R.E. and B.SCHIEFER (1973):

Microsporidiosis(encephalitozoonosis) in the guinea pig.

Lab. Anim. Sci. 23 282-284

MOHN, S.F., K. NORDSTOGA, J. KROGSrud and A. HELGEBOSTAD
(1974):

Transplacental transmission of Nosema cuniculi in the blue fox
(Alopex lagopus).

Acta. pathol. microbiol. Scand. 82B 299-300

MOHN, S.F. (1983):

Encephalitozoonosis in the blue fox (Alopex lagopus).

Nat. Vet. Inst., Oslo- Norway

MØLLER, T. (1968):

A survey on toxoplasmosis and encephalitozoonosis in laboratory animals.

Z. Versuchtstierkd. 10 27-28

MONTREY, R.D., J.A. SHADDUCK and S.P. PAKES (1973):

In vitro study of host range of three isolates of Encephalitozoon
(Nosema).

J. Infect. Dis. 127 450-454

NELSON, J.B. (1967):

Experimental transmission of a murine Microsporidian in Swiss
mice.

J. Bacteriol. 94 1340-1345

NORDSTOGA, K. (1972):

Nosematosis in blue foxes.

Nord. Veter.- Med. (København) 24 21-24

NORSTOGA, K., S.F. MOHN and G. LOFTSGÅRD (1974):

Nosematose hos blårev (Norw.) (Nosematosis in the blue fox).

Proc. 12th Nordic. Vet. Congr. (Reykjavik); p. 183-186

NORDSTOGA, K. and K. WESBYE (1976):

Polyarteritis nodosa associated with nosematosis in blue foxes.

Acta. pathol. microbiol. Scand. 84A 291-296

NORDSTOGA, K., S.F. MOHN, J. AAMDAL and A. HELGEBOSTAD (1978):

Nosematosis (encephalitozoonosis) in a litter of blue foxes
after intrauterine infection of Nosema spores.

Acta vet. Scand. 19 150-152

OWEN, D.G. and J.V. GANNON (1980):

Investigation into the transplacental transmission of Ence-
phalitozoon cuniculi in rabbits.

Lab. Anim. 14 35-38

PAKES, S.P., J.A. SHADDUCK and R.G. OLSEN (1972):

A diagnostic skin test for encephalitozoonosis (nosematosis)
in rabbits.

Lab. Anim. Sci. 22 870-877

PAKES, S.P., J.A. SHADDUCK and A. CALI (1975):

The structure of Encephalitozoon cuniculi from rabbits, mice
and hamsters.

J. Protozool. 22 481-488

PAKES, S.P., J.A. SHADDUCK, D.B. FELDMAN and J.A. MOORE (1984):

Comparison of tests for the diagnosis of spontaneous encephalito-
zoonosis in rabbits.

Lab. Anim. Sci. 34 356-359

PERRIN, T.L. (1943a):

A spontaneous and experimental encephalitozoonosis infection in
laboratory animals.

Arch. Pathol. 36 559-563

PERRIN, T.L. (1943b):

Toxoplasma and Encephalitozoon in spontaneous and in experimental
infections of animals: A comparative study.

Arch. Pathol. 36 568-578

PETRI, M. (1969):

Studies on Nosema cuniculi found in transplantable ascites tumors
with a survey of microsporidiosis in mammals.

Acta pathol. microbiol. Scand. 204 Suppl. 1-91

PINKERTON, H. and D. WEINMAN (1940):

Toxoplasma infection in man.

Arch. Pathol. 30 374-392

PLOWRIGHT, N. and G. YEOMAN (1952):

Probable encephalitozoonosis infection of the dog.

Vet. Rec. 64 381-383

PYE, D. and J.C. COX (1977):

Isolation of Encephalitozoon cuniculi from urine samples.

Lab. Anim. 11 233-234

ROBINSON, J.J. (1954):

Common infection disease of laboratory rabbits questionally attributed to Encephalitozoon cuniculi.

Arch. Pathol. 58 71-84

ROMMEL, M. (1981):

Parasitosen der Kaninchen und Meerschweinchen.

Prakt. Tierarzt 62 68-72

RUGE, H. (1951):

Encephalitozoon in the guinea pig.

Z. Bakteriол. u. Parasitenkd. 196 543-544

SCHALL, K. (1984):

Kaninchen. In. GABRISCH, K. und P. ZWART (Hrsg.): Krankheiten der Heimtiere.

Schlütersche Verlagsanstalt, Hannover

SCHARMANN, N., L. REBLIN und W. GUEM (1986):

Untersuchungen über die Infektion von Kaninchen durch Encephalitozoon cuniculi.

Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 99 020-025

SCHUSTER, J. (1925):

Über eine spontan beim Kaninchen auftretende encephalitische Erkrankung.

Klin. Wschr. 4 550

SĚBEK, Z. (1969):

The finding of the genus Nosema Nägeli 1857 (Microsporidia, Nosematidae) in the kidney of a guinea pig.

Folia parasitol. (Praha) 16 165-169

SHADDUCK, J.A. (1969):

Nosema cuniculi: In vitro isolation.

Science 166 516-517

SHADDUCK, J.A. and S.P. PAKES (1971):

Encephalitozoonosis (nosematosis) and toxoplasmosis.

Am. J. Pathol. 64 657-671

SHADDUCK, J.A., R. BENDELE and G.T. ROBINSON (1978):

Isolation of the causative organism of canine encephalitozoonosis.

Vet. Pathol. 15 449-460

SINGH, M., G.J. KANE and L. McKINLAY (1982):

Detection of antibodies to *Nosema cuniculi* (Protozoa; Microsporidia) in human and animal sera by the indirect fluorescent antibody technique.

S.-E. Asian J. Trop. Med. Publ. Health 13 110-113

SOMVANSHI, R., P.K. IYER, S.C. GUPTA and C.F. MATANEY (1977):

Spontaneous cerebral nosematosis in laboratory mouse.

Curr. Sci. 46 272-273

SPRAGUE, V. and S.H. VERNICK (1971):

The ultrastructure of *Encephalitozoon cuniculi* (Microsporidia, Nosematidae) and its taxonomic significance.

J. Protozool. 18 560-569

TAZAKI, M. (1956):

Cross immunity tests between *Encephalitozoon* and *Toxoplasma* (Jap. with Engl. summary).

Keio Igaku 34 23-27

TOMITA, K. (1960):

A study on infection of Encephalitozoon in mice through placenta.

J. Osaka City Med. Center 9 71-89

van RENSBURG, I.B.J. and J.L. du PLESSIS (1971):

Nosematosis in a cat: a case report.

J. S. Afr. Vet. Med. Assoc. 42 327-331

VÁVRA, J., K. BLAŽEK, M. LÁVIČKA, I. KOCZKOVÁ, S. KALAFÁ and M. STEHLÍK (1971):

Nosematosis in carnivores.

J. Parasitol. 57 923-924

VÁVRA, J., P. BEDRNÍK and J. ČINATL (1972):

Isolation and in vitro cultivation of the mammalian Microsporidian Encephalitozoon cuniculi.

Folia parasitol. (Praha) 19 349-354

VITING, A.I. (1969):

The parasitic nature of disseminated or multiple sclerosis (Russ.):

Parazitologiya (Moskva) 3 569-577

WALLER, T. (1975):

Growth of Nosema cuniculi in established cell lines.

Lab. Anim. 9 61-68

WALLER, T. (1977):

The india-ink immunoreaction: a method for the rapid diagnosis of encephalitozoonosis.

Lab. Anim. 11 93-97

WALLER, T., B. MOREIN and E. FABIANSSON (1978):

Humoral immune response to infection with Encephalitozoon cuniculi in rabbits.

Lab. Anim. 12 145-148

WALLER, T. (1979):

Serology and sensitivity of Encephalitozoon cuniculi in relation to diagnosis and control of encephalitozoonosis in domestic rabbits.

Thesis, Fac. Vet. Med., Swed. Univ. Agricult. Sci., Uppsala, Sweden

WALLER, T. and N.R. BERGQUIST (1982):

Rapid simultaneous diagnosis of toxoplasmosis and encephalitozoonosis in rabbits by carbon immunoassay.

Lab. Anim. Sci. 32 515-517

WEIDNER, E. and W. TRAGER (1972):

Adenosine triphosphate in the extracellular survival of an intracellular parasite (Nosema Michaelis).

J. Cell Biol. 57 586-591

WEIDNER, E. (1975):

Interactions between *Encephalitozoon cuniculi* and macrophages.
Parasitophorous vacuole growth and the absence of lysosomal
fusion.

Z. Parasitenkd. 47 1-9

WEISER, J. (1964):

On the taxonomic position of the genus *Encephalitozoon* (Protozoa;
Microsporidia).

Parasitol. 54 749-751

WEISER, J. (1965):

Nosema muris N.sp.: a new Microsporidian parasite of the white
mouse:

J. Protozool. 12 78-83

WILSON, J.M. (1979):

The biology of *Encephalitozoon cuniculi*.

Med. Biol. 57 84-101

WILSON, J.M. (1986):

Can *Encephalitozoon* cross the placenta ?

Res Vet. Sci. 40 138

WOSU, N.J. (1975):

Studies in serodiagnosis of encephalitozoonosis of rabbits.

Dissert. Abstr. Intern. 353 4277-4278

WOSU, N.J., R. OLSEN, J.A. SHADDUCK, A. KOESTNER and
S.P. PAKES (1977a):

Diagnosis of experimental encephalitozoonosis in rabbits by
complet fixation.

J. Infect. Dis. 135 944-948

WOSU, N.J., J.A. SHADDUCK, S.P. PAKES, K. FRENKEL, K.S. TODD jr.,
and J.D. CONROY (1977b):

Diagnosis of encephalitozoonosis in experimentally infected
rabbits by intradermal and immunofluorescence tests.

Lab. Anim. Sci. 27 210-216

WRIGHT, J.H. and E.M. CRAIGHEAD (1922):

Infectious motor paralysis in young rabbits.

J. Exp. Med. 36 135-140

YOST, D.H. (1958):

Encephalitozoon infection in laboratory animals.

J. Nat. Cancer Inst. 29 957-960

Herrn Prof. Dr. Helmut Kraft danke ich für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte freundliche Unterstützung bei der Anfertigung der Dissertation.

Mein Dank gilt weiter Herrn Prof. Dr. W. Kraft und Herrn Prof. Dr. R. Gothe für die zeitweilige Bereitstellung eines Arbeitsplatzes an der Medizinischen Tierklinik bzw. dem Institut für vergleichende Tropenmedizin und Parasitologie der Tierärztlichen Fakultät der Universität München.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. I. Reiter und Frau Dr. S. Geyer für kollegiale Unterstützung und wertvolle Hinweise sowie Frau S. Wegert für die Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der serologischen Untersuchungen.

Lebenslauf

Name: Elvira Neuwirt, geb. Neuwirt
geb. am: 24.01.1942 in Bellj Jar, UdSSR
Staatsangehörigkeit: deutsch, Spätaussiedler aus der UdSSR
seit 1976
Vater: Artur Neuwirt, im 2. Weltkrieg verschollen
Mutter: Tamara Czernina, geb. Bessonowa, Buchhalterin
Kinder: Sohn, Artur Neuwirt, geb. 05.11.1971
Schulausbildung: Volks- und Mittelschule in Rubzowsk (UdSSR)
1949 - 1959
Abitur im Juni 1959
Studium: Zoo-Tierärztliches Institut in Semipaltinsk
(UdSSR), 1959 - 1962
1962 - 1964 Fortsetzung des Studiums:
Veterinärinstitut in Leningrad (UdSSR),
Staatsexamen im Juli 1964; Qualifikation:
Diplom-Tierarzt
Berufstätigkeit:
1962 - 1973 Tierarzt bei der Staatseisenbahn in Leningrad (UdSSR)
1973 - 1976 Lebensmittelinspektor bei der Staatseisenbahn in Leningrad (UdSSR)
1977 Abschluß eines Deutschkurses der Mittelstufe II der Universität München mit entsprechender Prüfung
1977 - 1978 Hospitant an der Medizinischen Tierklinik der Universität München
1978 - 1980 Assistent in einer Kleintierpraxis in 8095 Moosinning
21.09.1981 Approbation als Tierärztin durch das Bayerische Staatsministerium des Innern, befristet
1982 - 1983 Referendarin beim Bayerischen Staatsministerium des Innern, befristet
1984 bis jetzt: Doktorant an der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Dez. 1986 Eröffnung einer Kleintierpraxis in 8000 München 40

